

VERLAUFSBEOBACHTUNG
OPERierter MAMMAKARZINOM-PATIENTINNEN
MIT ADJUVANTER CHEMOTHERAPIE
EINE PROSPEKTIVE STUDIE

von
Johannes Petrus Giehl
aus
Bamberg

1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546209_0021

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
mit Hebammenschule

der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Professor Dr. K. G. Ober

VERLAUFSBEOBACHTUNG
OPERIERTER MAMMAKARZINOM-PATIENTINNEN
MIT ADJUVANTER CHEMOTHERAPIE
EINE PROSPEKTIVE STUDIE

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Johannes Petrus Giehl

aus

Bamberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten

Referent: Priv. Doz. Dr. H. Egger

Korreferent: Prof. Dr. K. G. Ober

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Januar 1980

MEINEN ELTERN
MEINEN GEISTIGEN FÖRDERERN UND LEHRERN

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
I. Einleitung	5
II. Patienten und Methode	7
III. Ergebnisse	9
A) Allgemeine Ergebnisse	9
B) Ergebnisse der "Adjuvanten Chemotherapie"	19
IV. Diskussion	26
A) Allgemeiner Teil	26
B) Diskussion der "Adjuvanten Chemotherapie"	30
V. Zusammenfassung - Schluß	35
VI. Tabellen	38
VII. Tafeln	93
VIII. Literatur	125
Lebenslauf	128

I. EINLEITUNG

Nach HAAGENSEN ist die Heilungsrate des Mammakarzinoms seit mehr als 30 Jahren unverändert (11). Die konventionelle chirurgische Therapie kann diese offenbar nicht mehr verbessern. Darüber hinaus wird die adjuvante Radiotherapie beim primären Mammakarzinom infolge ihrer relativ fatalen Seiteneffekte immer mehr in Frage gestellt unter anderen von FISHER (8, 10) und HOST (13). Die Ursache dafür dürfte sein, daß man beim klinisch operablen Karzinom schon frühzeitig mit okkulten hämatogenen Mikro-Fernmetastasen zu rechnen hat (17, 18). Dies hat - wie auf anderen Gebieten der Onkologie so auch beim Brustkrebs - seit geraumer Zeit zur Suche nach adjuvanten Behandlungsverfahren geführt, die im Gegensatz zur Radiatio das Wachstum von dem Primärherd fernen Tumorzellen, die heute noch nicht nachzuweisen sind, beeinflussen. Die Versuche reichen von einer säuernden Diätbehandlung über immunologische und hormonelle Verfahren bis zur Anwendung von cytotoxischen Medikamenten.

In den Fünfziger Jahren wurde man auf die Bedeutung im Blut zirkulierender Tumorzellen bei Karzinompatienten aufmerksam und COLE berichtete im Jahre 1956 über die Verringerung dieser Zellen im Blut und die Verbesserung der Prognose durch Gabe von verschiedenen alkylierenden Substanzen.

Unter Führung von B. FISHER wurde erstmals in einer groß angelegten US-amerikanischen prospektiven Multicenter-Studie (NSABP) die Wirksamkeit einer adjuvanten Chemotherapie beim primären Mammakarzinom mit einer "single agent"-Therapie ab 1957 nachgewiesen (6, 9).

Verschiedene Untersuchungen zeigten eine deutliche Verbesserung des Therapieerfolges bei Einsatz einer "multi agent"-Medikation mit unterschiedlichen Dosierungs- und

Zeitplänen, allen voran wiederum das "National Surgical Adjuvant Breast Project" (NSABP) unter B. FISHER (10) sowie G. BONADONNA aus Mailand (2) und E. MANSBACHER aus Großbritannien (14). Zur Zeit werden weltweit die verschiedensten Modifikationen der adjuvanten Chemotherapie in groß angelegten prospektiven Studien dokumentiert. In den Reigen dieser Bemühungen gesellt sich auch diese Arbeit, wobei das Cytostaseschema sich an das von BONADONNA anlehnt, jedoch bei niedrigeren Dosen (mit Ausnahme von 5-Fluorouracil), geringeren Nebenwirkungen und vorläufig ausgezeichnete Wirksamkeit.

Da die Absterberate von Krebspatientinnen mit der der Normalbevölkerung in einem komplexen Zusammenhang steht (12), müssen die Ergebnisse einer solchen Studie mit der gebotenen Zurückhaltung betrachtet werden, zumal es sich um relativ kurze Beobachtungsintervalle handelt.

Trotzdem können die Bemühungen um die Verbesserung der Prognose des Mammakarzinoms, das eine stetig steigende Inzidenzrate aufweist, nur dann von Erfolg gekrönt sein, wenn weltweit genaue Protokolle auf lange Sicht über die unternommenen Vorgehensweisen geführt werden.

Aus diesem Grunde liegt ein Schwerpunkt dieser Arbeit auf der Erfassung morphologischer Detailbefunde, die die individuelle Krebskrankheit jeder einzelnen Patientin charakterisieren. Nur die möglichst individuelle, für jede einzelne Patientin "maßgeschneiderte" Therapie kann zu den besten Erfolgen führen.

Auf dem Weg zu diesem Ziel, nämlich die Bedeutung der histologischen Befunde und der persönlichen Daten für die spezielle Therapie und die Prognose zu erfassen, soll die vorliegende Arbeit einen Schritt weiterhelfen.

II. P A T I E N T E N U N D M E T H O D E

In diese prospektive Studie wurden alle vom 1. Juli '75 bis zum 31. Dezember '76 inklusive in der Universitäts-Frauenklinik Erlangen-Nürnberg operierten und/oder nachbehandelten an operablem Mamma-Karzinom erkrankten Patientinnen aufgenommen. Die betreffenden Frauen waren bei Diagnosestellung zwischen 27 und 84 Jahre alt (Tafel 1), die postoperative Beobachtungszeit betrug zwischen 6 und 18 Monate (Durchschnitt: 13,0 Monate).

105 der insgesamt 239 Fälle, die verwertbar waren, wurden postoperativ nur nachbeobachtet (O-Gruppe). 103 Patientinnen erhielten wegen axillärer Metastasierung eine adjuvante Chemotherapie (OC-Gruppe), 21 von ihnen wegen massiven Axilla-Befalls zusätzlich eine typische Nachbestrahlung (OCR-Gruppe). Zu Beginn der Studie wurden noch 31 Patientinnen - z. T. von außerhalb zugewiesen (O_aR-Gruppe) - wie zuvor üblich lediglich nachbestrahlt (OR-Gruppe) (Tab. 1).

Die Operation bestand in den allermeisten Fällen in einer schonenden Mastektomie mit Axillausräumung, bei wenigen Patientinnen war die Operation nach Halstedt angezeigt.

Die adjuvante Chemotherapie (Tafel 2, 3) beginnt zwei Wochen nach der Operation und besteht aus sechs Zyklen zu je vier Wochen. Jeder 14-tägigen Therapiephase folgt eine 14-tägige Pause bis zum Beginn des nächsten Zyklus. Nach der stationären Cytostase-Einleitung wurde diese Nachbehandlung ambulant vom Hausarzt bzw. in der Klinik fortgeführt. Leukocytenwerte von $\leq 3000/\text{mm}^3$ bei der wöchentlichen Kontrolle hatten eine Unterbrechung bzw. das Absetzen der Medikation zur Folge.

Darüber hinaus wurden alle Patientinnen in einer be-

sonderen Sprechstunde der Frauenklinik in 3-monatigen Intervallen kontrolliert. Je nach Befund beschränkte sich diese Untersuchung auf eine klinische Kontrolle oder sie umfaßte radiologische und laborchemische Methoden zum Ausschluß eines Rezidivs.

Erhebung des Datenmaterials (Tafeln 4, 5, 6, 7):
Sämtliche zu erhebenden Daten einer Patientin wurden auf einem maschinengerechten Datenerfassungsbogen festgehalten und auf Lochkarten übertragen. Mittels eines mechanischen Selektierers der Frauenklinik konnten diese Lochkarten der jeweiligen Fragestellung entsprechend geordnet und das so erhaltene Zahlenmaterial in Tabellen zusammengefaßt bzw. anhand von Graphiken veranschaulicht werden.

Bei wichtigen Zusammenhängen wurde die Signifikanz der jeweiligen Verteilung nach der Chi-Quadrat (χ^2)-Methode nach Paerson auf die Nullhypothese getestet (4).

III. ERGEBNISSE

A) ALLGEMEINE ERGEBNISSE

1. Allgemeine Rezidivquoten (Tab. 2)

Die allgemeine Rezidivquote bei einer Beobachtungszeit von durchschnittlich 13,0 Monaten beträgt 9,62 % (n=239). Sie beläuft sich in der O-Gruppe auf 3,81 % (n=105), in den Cytostasegruppen auf 8,74 % (n=103) und in der (O_aR + OR)-Gruppe auf 32,30 % (n=31). Entsprechende Verhältnisse ergeben sich auch bei Berücksichtigung der verschiedenen Beobachtungszeiten in den einzelnen Therapiegruppen (Tab. 3).

2. Zeitpunkt des Rezidiveintrittes (Tab. 4, Tafel 8)

Nach einem postoperativen Jahr haben 90 % (n=10) der Rezidivpatientinnen in der (O_aR + OR)-Gruppe ihren Rückfall, dagegen nur 33 % (n=12) in der (O + OC + OCR)-Gruppe (Tab. 5).

3. Lokalisation des Rezidives (Tab. 6)

92,3 % (n=13) aller bestrahlten Rezidivpatientinnen weisen Fernmetastasen auf, dagegen nur 30,0 % (n=10) der Rezidivpatientinnen aus der (O + OC)-Gruppe. Alle drei Rezidive der OCR-Gruppe bestehen in Fernmetastasen.

4. Primäre Tumorlokalisation und Rezidiv (Tab. 7)

Die Pauschalrezidivquoten jeder der fünf möglichen Lo-

kalisationen wurden der jeweiligen Restgruppe gegenübergestellt; dabei ließ sich in keinem Fall eine statistisch signifikante Ortsabhängigkeit der Rezidivquote feststellen.

5. Größe des Primärtumors und Rezidiv (Tab. 8)

Sowohl pauschal als auch in den einzelnen Therapiegruppen zeigt sich, daß bei einem Primärtumordurchmesser von mehr als 2,5 cm die Rezidivquote ziemlich exakt doppelt so groß ist wie bei den Tumoren mit bis zu 2,5 cm Durchmesser. Die in der Reihenfolge der Therapiegruppen O - OC - OCR - O_aR - OR zunehmenden Rezidivquoten können nicht auf eine unterschiedliche Repräsentation der Tumorgrößen zurückgeführt werden, weil sie in beiden Tumorgrößenklassen deutlich festzustellen sind. Dementsprechend ergibt sich eine Abhängigkeit des zeitlichen Rezidiveintrittes sowohl von der Tumorgröße als auch von der Therapieart (Tafel 9).

6. Art des Primärtumors (Tab. 9)

Das solide/szirrhöse Karzinom hat eine Gesamtrezidivquote von 12,5 % (n=128), während das Ductus-Karzinom nur eine von 5,3 % (n=75), die Restgruppe nur eine von 5,6 % (n=36) aufweist. Da sich dieser Sachverhalt in allen Therapiegruppen zeigt, ist die schlechtere Prognose des soliden/szirrhösen Karzinoms von der Therapieart unabhängig.

Dementsprechend ist die zunehmende Rezidivquote in den Therapiegruppen O - OC - OCR - O_aR - OR z. T. auf die unterschiedliche Repräsentierung des soliden/szirrhösen Karzinoms zurückzuführen:

Therapieart	Gesamtzahl der Fälle	solides/szirrhöses Karzinom	
		Anzahl	Prozentsatz
O	106	44	41,5 %
OC	82	49	59,6 %
OCR + O _a R + OR	53	37	69,8 %

Sowohl pauschal als auch in den einzelnen Therapiegruppen ist das solide/szirrhöse Karzinom im Durchschnitt deutlich kleiner als sämtliche anderen Tumorarten (Tab. 10). Aufgrund der oben statistisch gesicherten ungünstigen Prognose der Tumorgroße muß der histologischen Diagnose "solides/szirrhöses Karzinom" eine noch größere Malignität beigemessen werden, als es oben aus dem alleinigen Vergleich der Rezidivraten bei solidem/szirrhösem versus anderem Karzinom möglich war.

Diesen Verhältnissen entsprechen die Quoten der Rezidivfreien in Abhängigkeit von Tumorart und postoperativer Zeit (Tafel 10).

7. Tumorfront (Tab. 11)

Bei 81,6 % (n=234) der verwertbaren Tumoren wurde eine aufgesplitterte, bei 18,4 % (n=234) eine geschlossene Tumorfront diagnostiziert. 12,9 % (n=186) der Patientinnen mit aufgesplittelter Tumorfront haben ein Rezidiv, dagegen nur 4,7 % (n=43) der Patientinnen mit geschlossener.

Der Anteil der Tumoren mit aufgesplittelter Front nimmt in der gleichen Reihenfolge der Therapiegruppen zu wie die Rezidivquote:

Therapiegruppe	O	OC	OCR	O _a R	OR
Anteil der aufgesplitterten Tumoren	75,5 %	81,8 %	85,0 %	94,1 %	100,0 %

Pauschal und in den einzelnen Therapiegruppen besteht kein Zusammenhang zwischen Tumorfront und Tumorart (Tab. 12), die Tumorfront ist in 80 % der Fälle bei jeder Tumorform aufgesplittert.

Insgesamt und innerhalb der einzelnen Therapiegruppen besteht kein Zusammenhang zwischen der Invasivität der Tumorfront und dem Lebensalter der Patientin (Tab. 13), in den drei Altersgruppen ist die Tumorfront in jeweils 80 % der Fälle aufgesplittert.

Bei fehlenden axillären Metastasen ist die Tumorfront in 22,4 % (n=125) geschlossen, bei 1 bis 3 Metastasen in 13,6 % (n=59) und bei mehr als 3 Metastasen in 19,5 % (n=36) (Tab. 14).

Größere Tumoren zeigen nicht häufiger eine aufgesplitterte Front als kleinere (Tab. 15).

8. Veneneinbruch des Tumors (Tab. 16)

Alle späteren Rezidivpatientinnen wiesen bei der histologischen Diagnosestellung einen Veneneinbruch des Tumors auf. Allerdings liegt ein solcher auch bei 78,3 % (n=184) der rezidivfreien Patientinnen vor.

Das prognostisch am ungünstigsten ausgewiesene solide/szirröse Karzinom zeigt einen Veneneinbruch in 90,5 % (n=105), das Ductus-Karzinom in nur 68,2 % (n=66) und die Restgruppe ebenfalls nur in 73,4 % (n=30) der Fälle (Tab. 17).

9. Lymphangiosis carcinomatosa (Tab. 18, Tafel 11)

Alle diesbezüglich histologisch zu klassifizierenden Rezidivpatientinnen hatten sowohl eine paraductale wie auch eine paravasale und perineurale Lymphangiosis carcinomatosa. Allerdings zeigen auch bei den rezidivfreien Patientinnen 89,2 % (n=194) eine paraductale, 81,8 % (n=192) eine paravasale und 62,1 % (n=116) eine perineurale Lymphangiosis carcinomatosa.

10. Axilläre Metastasierung (Tab. 19, Tafel 12)

Die Rezidivquote beträgt bei fehlender axillärer Metastasierung 4,8 % (n=125), bei 1 bis 3 12,9 % (n=62) und bei 4 und mehr Metastasen 20,0 % (n=45). Das solide/szirröse Karzinom ist bei Diagnosestellung beträchtlich stärker metastasiert als die anderen Karzinome (Tab. 20). Die mit dem Ausmaß der axillären Metastasierung parallel gehende Verschlechterung der Prognose ist für alle Tumorarten gleichermaßen zu konstatieren (Tab. 21).

11. Metastaseneinbruch in das axilläre Fettgewebe (Tab. 22, Tafel 13)

Von den axillär metastasierten Tumoren rezidierten 8,6 % (n=35) derjenigen ohne und 21,0 % (n=57) derjenigen mit Metastaseneinbruch ins axilläre Fettgewebe. Bei fehlendem Tumoreinbruch unterscheiden sich die Rezidivquoten in den einzelnen Therapiegruppen nicht, bei vorhandenem jedoch hochsignifikant ($p < 5 \cdot 10^{-3}$): 13,0 % (n=46) Rezidive in der (OC + OCR)- versus 54,5 % (n=11) Rezidive in der (O_aR + OR)-Gruppe.

In 45,8 % (n=59) der Fälle mit 1 bis 3 Metastasen und in 92,1 % (n=38) der Fälle mit 4 und mehr Metastasen besteht ein axillärer Fetteinbruch des Tumors (Tab. 23).

12. Sinushistiocytose (Tab. 24, Tafel 14)

9,5 % (n=95) aller Patientinnen ohne Sinushistiocytose und 5,0 % (n=120) aller Patientinnen mit Sinushistiocytose haben ein Rezidiv. In der nicht metastasierten O-Gruppe lauten diese Quoten 8,1 % (n=37) bzw. 1,5 % (n=66), in den restlichen, vorwiegend metastasierten Gruppen 10,3 % (n=58) bzw. 9,3 % (n=54). Bei vorhandener Metasta-

sierung unterscheiden sich die Rezidivquoten für Tumoren mit und ohne Sinushistiocytose offenbar nicht.

13. Lymphocytenreichtum der axillären Lymphknoten (Tab. 25)

Nur 6,0 % (n=215) aller verwertbaren Fälle zeigen keinen Lymphocytenreichtum; die Rezidivrate beträgt dabei 15,4 % (n=13), bei vorhandenem Lymphocytenreichtum 6,4 % (n=202). Auch in den einzelnen Therapiegruppen existiert ein signifikanter Unterschied nicht.

14. Keimzentren (Tab. 26, Tafel 15)

Bei fehlenden Keimzentren haben 8,6 % (n=152), bei vorhandenen nur 3,1 % (n=65) der Patientinnen ein Rezidiv. Bei den metastasenfremen Fällen der O-Gruppe fehlt dieser Unterschied, bei den metastasierten der restlichen Therapiegruppen ist er besonders deutlich: 12,5 % (n=80) bei fehlenden versus 3,1 % (n=32) Rezidive bei vorhandenen Keimzentren.

15. Verfettung und/oder Fibrose der axillären Lymphknoten (Tab. 27)

87,4 % (n=215) der verwertbaren Fälle weisen Verfettung und/oder Fibrose der axillären Lymphknoten auf. Weder im allgemeinen noch bei Differenzierung nach Vorhandensein und Fehlen von Metastasen ergibt sich eine Korrelation mit der Rezidivquote.

16. Peritumoröse Entzündung (Tab. 28)

Hochsignifikant ($p < 5 \cdot 10^{-4}$) haben Tumoren mit peritu-

moröser Entzündung in 15,6 % (n=109), solche ohne Entzündung dagegen nur in 2,0 % (n=104) ein Rezidiv. Bei allen Tumorarten ist dieses Phänomen in gleicher Weise etwa in der Hälfte der Fälle vorhanden (Tab. 29). Ebenfalls in dieser Häufigkeit ist es sowohl bei den bis 2,5 cm großen als auch bei den größeren Tumoren zu beobachten (Tab. 30). Die peritumoröse Entzündung ist somit als ein relativ eigenständiges Charakteristikum eines Karzinoms zu betrachten.

17. Menopausenstatus der Karzinom-Patientin (Tab. 31, Tafel 21)

Weder pauschal noch in den einzelnen Therapiegruppen ist ein statistischer Einfluß des Menopausenstatus auf die Rezidivquote konstatierbar.

18. Bedeutung des Lebensalters bei Diagnosestellung

Das durchschnittliche Lebensalter der erfaßten Mammakarzinom-Patientinnen beträgt 54,1 Jahre (Tafel 1). Das prognostisch ungünstigste solide/szirröse Karzinom macht in der Altersgruppe bis 49 Jahre 46,3 % (n=95), bei 50 bis 59 Jahren 63,3 % (n=60) und bei über 60 Jahren 55,8 % (n=86) der Tumoren aus (Tab. 32, Tafel 16).

Die Rezidivquoten in den einzelnen Altersgruppen unterscheiden sich statistisch nicht, obwohl die mittlere Altersgruppe mit 11,7 % (n=60) Rezidiven an der Spitze steht (Tab. 33).

Ebenso an der Spitze stehen die Patientinnen im "mittleren Alter" bei der Häufigkeit der großen Tumoren mit mehr als 2,5 cm Durchmesser: 50 % (n=58), es besteht jedoch keine Signifikanz (Tab. 34).

Statistisch gesichert haben die Patientinnen mit kleinen Tumoren mit 60 und mehr Lebensjahren eine 3mal so große Rezidiverwartung wie die jüngeren Patientinnen mit kleinen (bis 2,5 cm) Tumoren (Tab. 35), bei den größeren Tumoren dagegen haben die Frauen mit 60 und mehr Lebensjahren eine 3mal b e s s e r e Prognose als die jüngeren Frauen.

Der Grad der axillären Metastasierung ist in den verschiedenen Altersgruppen gleich (Tab. 36).

19. Tumorselbsttastung (Tab. 37)

Alte und junge Frauen hatten ihren Tumor in gleicher Häufigkeit selbst getastet (Tafel 17). Die kleineren Tumoren (bis 2,5 cm) sind mit 57,0 % (n=172) bei den selbsttastenden Patientinnen etwas häufiger als bei den restlichen mit 50,0 % (n=56) (Tab. 38).

20. Frühere Einnahme von Ovulationshemmern (Tab. 39)

Patientinnen mit "Pilleneinnahme irgendwann" haben ein Rezidiv in 4,4 % (n=45), solche ohne Pilleneinnahme in 10,8 % (n=157) - keine Signifikanz. Erstere haben in 59,1 % (n=44), letztere nur in 55,6 % (n=155) Tumoren bis 2,5 cm maximalen Durchmesser (Tab. 40).

21. Diabetes mellitus (Tab. 41)

Diabetikerinnen haben in 17,6 % (n=34), nichtdiabetische Patientinnen in nur 8,3 % (n=205) ein Rezidiv (Tafel 18). Allerdings haben Diabetikerinnen nur in 44,1 % (n=34) einen Primärtumor mit bis zu 2,5 cm Durchmesser, während die

Nichtdiabetikerinnen einen solchen in 57,2 % (n=205) aufweisen (Tab. 42).

22. Mammakarzinom in der Familie (Tab. 43)

Bei 8,1 % (n=236) der verwertbaren Patientinnen findet sich ein Mammakarzinom in der Familie. Diese "Vorbelastung" hat keinen Einfluß auf die Rezidiverwartung.

23. Schwangerschaften (Tab. 44, Tafel 19)

Kinderlose Frauen haben in 3,1 % (n=32), solche mit 1 bis 2 Schwangerschaften in 7,4 % (n=121) und solche mit 3 und mehr Schwangerschaften in 14,1 % (n=85) ein Rezidiv ihrer Erkrankung. Die kinderlosen Patientinnen weisen dabei in 61,3 % (n=31), diejenigen mit 3 und mehr Schwangerschaften dagegen nur in 45,2 % (n=84) ein Karzinom mit bis zu 2,5 cm maximalem Durchmesser auf (Tab. 45).

24. Rezidiverwartung aufgrund morphologischer Kriterien (Tab. 46, 47)

Die Gesamtbeurteilung von morphologischen Befunden, die aus sich heraus (z. B. Tumorgroße) oder auch in Verbindung mit anderen Kriterien (z. B. aufgesplitterte Tumorfrente bei solidem/szirrhösen Karzinom) zu einer Erhöhung der Rezidivquote in dem beobachteten Zeitraum von durchschnittlich 13,0 Monaten führten, ermöglicht eine gewisse Abschätzung des Rezidivrisikos bei einer einzelnen Patientin ohne Berücksichtigung der Therapieart.

Die einzelnen Risikobefunde der morphologischen Untersuchung lauten (Code-Nummer in Klammern):

- (32) maximaler Tumordurchmesser mehr als 2,5 cm
- (37) solides/szirrhöses Karzinom
- (44) aufgesplitterte Tumorfront
- (45) peritumoröse Entzündung
- (46) paraductale Lymphangiosis carcinomatosa
- (47) paravasale Lymphangiosis carcinomatosa
- (48) perineurale Lymphangiosis carcinomatosa
- (49) Veneneinbruch des Primärtumors
- (55) 4 und mehr axilläre Lymphknotenmetastasen
- (56) Tumoreinbruch in das perinoduläre Fettgewebe
- (57) fehlende Sinushistiocytose
- (58) fehlende Keimzentren

Es wurden den 23 Rezidivpatientinnen 23 zufällig ausgewählte Fälle ohne Rezidiv gegenübergestellt (Tafel 20): Von 46 Fällen sind 20 "überlappungsfrei" dem Rezidiv zugeordnet oder nicht, 26 Fälle befinden sich dagegen im "Überlappungsbereich" der Graphik.

B) ERGEBNISSE DER "ADJUVANTEN CHEMOTHERAPIE"

1. Rezidivquoten (Tab. 2)

Die Rezidivquoten der nach dem Schema der "Adjuvanten Chemotherapie" behandelten Patientinnen sind hochsignifikant günstiger als die der Frauen mit lediglich postoperativer Radiatio, die ein vergleichbares Krankheitsstadium aufweisen:

Therapiegruppe	Rezidivquote	Signifikanz
OC	7,32 % (n=82)	$p < 10^{-3}$
O _a R + OR	32,26 % (n=31)	
OC + OCR	8,74 % (n=103)	$p < 10^{-3}$

2. Zeitpunkt des Rezidiveintrittes (Tab. 5)

Die ohnehin selteneren Rezidive in den Cytostasegruppen treten außerdem später auf als bei den postoperativ nur bestrahlten Patientinnen: Statistisch gesichert ($p < 10^{-2}$) treten 3 von insgesamt 8 Rezidiven bei den ersteren, dagegen 9 von insgesamt 10 Rezidiven bei den letzteren innerhalb eines Jahres nach der Operation auf.

3. Localisation des Rezidives (Tab. 6)

In der OC-Gruppe haben nur 33,3 % (n=6) der Rezidivpatientinnen Fernmetastasen, während es in den Bestrahlungsgruppen 92,3 % (n=13) sind; alle drei Rezidive der OCR-Gruppe bestehen in Fernmetastasen.

4. Cytostaseeffekt und Tumorgröße (Tab. 8)

Der Vorteil der Cytostase im Vergleich mit den nur nachbestrahlten Patientinnen ist für kleine und große Primärtumoren gleichermaßen statistisch gesichert (Tafel 9):

Tumorgröße (cm)	Therapiegruppe	Rezidivquote	Signifikanz
bis 2,5	OC	4,6 % (n=44)	$p < 5 \cdot 10^{-2}$
	O _a R + OR	21,4 % (n=14)	
	OC + OCR	5,8 % (n=52)	$p < 1 \cdot 10^{-1}$
mehr als 2,5	OC	7,5 % (n=37)	$p < 1 \cdot 10^{-3}$
	O _a R + OR	46,7 % (n=15)	
	OC + OCR	10,0 % (n=50)	$p < 5 \cdot 10^{-3}$

5. Cytostase und Tumorart (Tab. 9)

Sowohl beim soliden/szirrhösen Karzinom als auch beim Ductuskarzinom (die Fallzahlen der Restgruppe sind für einen statistischen Vergleich zu klein!) ist die deutlich bessere Prognose der Cytostase-Patientinnen gesichert (Tafel 10):

Tumorart	Therapiegruppe	Rezidivquote	Signifikanz
solides/ szirrhöses Karzinom	OC	6,1 % (n=49)	$p < 5 \cdot 10^{-3}$
	O _a R + OR	33,3 % (n=24)	
	OC + OCR	9,8 % (n=61)	$p < 1 \cdot 10^{-2}$
Ductus- Karzinom	OC	4,2 % (n=24)	$p < 5 \cdot 10^{-2}$
	O _a R + OR	40,0 % (n=5)	
	OC + OCR	3,2 % (n=31)	$p < 1 \cdot 10^{-2}$

6. Cytostase und axilläre Metastasierung (Tab. 19)

Bei allen axillären Metastasierungsgraden ist die "Adjunkte Chemotherapie" gut wirksam (Tafel 12): Bei fehlenden Metastasen beträgt hier die Rezidivquote 0,0 % (n=18). Bei 4 und mehr Metastasen ist eine statistische Sicherung des Unterschiedes zu den Bestrahlungsgruppen nicht möglich; die OCR-Gruppe hat bei dieser starken Metastasierung die weitest- aus beste Prognose:

Metastasen	Therapiegruppe	Rezidivquote	Signifikanz
keine	OC	0,0 % (n=18)	$p < 3 \cdot 10^{-2}$
	O _a R + OR	28,6 % (n=7)	
	OC + OCR	0,0 % (n=18)	$p < 3 \cdot 10^{-2}$
1 bis 3	OC	6,3 % (n=48)	$p < 5 \cdot 10^{-2}$
	O _a R + OR	27,3 % (n=10)	
	OC + OCR	7,7 % (n=52)	$p < 5 \cdot 10^{-3}$
4 und mehr	OC	18,8 % (n=16)	$p < 2 \cdot 10^{-1}$
	O _a R + OR	45,5 % (n=12)	
	OC + OCR	15,2 % (n=33)	$p < 5 \cdot 10^{-2}$
	OCR	11,8 % (n=17)	

7. Cytostase und Tumoreinbruch in das axilläre Fett (Tab. 22)

Obwohl die Rezidivhäufigkeit bei zusätzlichem Fetteinbruch (zur axillären Metastasierung) im allgemeinen sprunghaft ansteigt, ist sie in der OC-Gruppe mit 9,7 % (n=31) bzw. 10,0 % (n=30) unverändert. Auffallenderweise gilt dies nicht im selben Ausmaß für die OCR-Gruppe, die aber trotzdem bei axillärem Fetteinbruch besser abschneidet als die restlichen Bestrahlungsgruppen.

8. Cytostase und Menopausenstatus (Tab. 31)

Die Rezidivquoten der OC- und der OCR-Gruppe unterscheiden sich bezüglich Prae- und Postmenopause nicht signifikant. Der Vorteil der Cytostasegruppen gegenüber den Bestrahlungsgruppen ist sowohl in der Prae- als auch in der Postmenopause gesichert (Tafel 21):

Menopausenstatus	Therapiegruppe	Rezidivquote	Signifikanz
prae	OC	5,1 % (n=39)	$p < 3 \cdot 10^{-2}$
	O _a R + OR	28,6 % (n=14)	
	OC + OCR	8,2 % (n=49)	$p < 5 \cdot 10^{-2}$
post	OC	9,3 % (n=43)	$p < 3 \cdot 10^{-2}$
	O _a R + OR	35,3 % (n=17)	
	OC + OCR	9,3 % (n=54)	$p < 1 \cdot 10^{-2}$

9. Cytostase und Lebensalter (Tab. 33)

Sowohl die Rezidivquote aller Patientinnen insgesamt als auch diejenigen der einzelnen Therapiegruppen sind statistisch altersunabhängig. Der günstige Einfluß der "Adjuvanten Chemotherapie" ist in beiden Altersgruppen gleichermaßen gesichert:

Lebensalter (Jahre)	Therapiegruppe	Rezidivquote	Signifikanz
bis 49	OC	5,3 % (n=38)	$p < 5 \cdot 10^{-3}$
	O _a R + OR	40,0 % (n=10)	
	OC + OCR	6,4 % (n=47)	$p < 5 \cdot 10^{-3}$
50 und älter	OC	9,1 % (n=44)	$p < 5 \cdot 10^{-2}$
	O _a R + OR	28,6 % (n=21)	
	OC + OCR	10,7 % (n=56)	$p < 5 \cdot 10^{-2}$

10. Cytostatica-Dosis und Rezidivquote (Tab. 48)

73,8 % (n=103) der Cytostase-Patientinnen nahmen planmäßig 6 Kuren der Viererkombination, 16,6 % (n=103) mehr und 9,7 % (n=103) weniger als 6 Kuren. Bei beiden Cytostasegruppen zusammen beträgt die Rezidivquote bei exakt 6 Kuren 2,6 % (n=76), bei mehr als 6 Kuren 23,5 % (n=17) und bei weniger 30,0 % (n=10). Das hervorragende Ergebnis der Durchführung von exakt 6 Kuren besteht auch in den beiden einzelnen Therapiegruppen getrennt mit hoher statistischer Sicherheit:

Therapiegruppe	Anzahl der Kuren	Rezidivquote	Signifikanz
OC	mehr als 6	20,0 % (n=15)	$p < 5 \cdot 10^{-3}$
	exakt 6	3,3 % (n=60)	
	weniger als 6	14,3 % (n=7)	$p < 3 \cdot 10^{-2}$
OCR	mehr als 6	50,0 % (n=2)	---
	exakt 6	0,0 % (n=16)	
	weniger als 6	66,7 % (n=3)	$p < 1 \cdot 10^{-3}$
OC + OCR	mehr als 6	23,5 % (n=17)	$p < 5 \cdot 10^{-3}$
	exakt 6	2,6 % (n=76)	
	weniger als 6	30,0 % (n=10)	$p < 5 \cdot 10^{-4}$

Der Zeitpunkt des postoperativen Cytostasebeginns hat in der hier vorhandenen Streubreite keinen Einfluß auf die Prognose (Tab. 49).

Eine Dosis von mindestens 100 % der geplanten Dosis aller vier Cytostatica haben 83,0 % (n=94) der rezidivfreien Patientinnen, dagegen nur 44,4 % (n=9) der Frauen mit Re-

zidiv (Tab. 50). Die Einhaltung der geplanten Cytostaticadosen ist somit eine wichtige Voraussetzung für den Erfolg der Therapie. Von den 3 Rezidivpatientinnen der OCR-Gruppe erhielt keine die volle Dosis aller vier Cytostatica.

11. Vergleich der Rezidivquoten beider Cytostasegruppen (Tab. 19)

Das schlechtere Abschneiden der OCR-Gruppe im Vergleich zur OC-Gruppe ist z. T. dadurch bedingt, daß in der ersten in 81,6 % (n=21) der Fälle 4 und mehr Metastasen vorhanden sind, während dies in der letzteren nur in 19,5 % (n=82) der Patientinnen der Fall ist (Tab. 51). Bei Vergleich nach dem Axillastatus (Tab. 19) sind auch die Rezidivquoten der beiden Cytostasegruppen gleich, bei vergleichbarer Tumorgroße (Tab. 8) ebenso.

Beim soliden/szirrhösen Karzinom treten in der OC-Gruppe in 6,1 % (n=49), in der OCR-Gruppe in 25,0 % (n=12) der Fälle Rezidive auf ($p < 5 \cdot 10^{-2}$).

12. Nebenwirkungen der "Adjuvanten Chemotherapie"

Leukopenie ($\leq 2500/\text{mm}^3$)	16,5 % (n=103)
Nausea, Erbrechen	11,7 % (n=103)
Infektionen	10,7 % (n=103)
Haarausfall	8,7 % (n=103)
Sonstiges	17,5 % (n=103)
keine Nebenwirkung	65,0 % (n=103)

Patientinnen mit exakt 6 Kuren haben in 69,7 % (n=76) keine Nebenwirkungen, solche mit mehr oder weniger als 6 Kuren nur in 51,9 % (n=27) (Tab. 52). Bei 5 der 10 Patientinnen mit

weniger als 6 Kuren waren die Nebenwirkungen der Grund für die Dosisreduktion.

Die Häufigkeiten der nebenwirkungsfreien Patientinnen sind in der OC-Gruppe mit 63,4 % (n=82) und in der OCR-Gruppe mit 71,4 % (n=21) praktisch gleich. Patientinnen mit Nebenwirkungen haben in 13,9 % (n=36) ein Rezidiv, solche ohne Nebenwirkungen dagegen nur in 6,0 % (n=67) (keine Signifikanz)(Tab. 53).

Schließlich kann nicht gesichert werden, daß eine Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen mit einer höheren Rezidivquote belastet ist als eine solche aus anderen Anlässen (Tab. 53).

IV. DISKUSSION

A) ALLGEMEINER TEIL

Die vorliegende Studie ist der Bericht über eine prospektive Untersuchung in der Anwendung eines neuen Cytostateschemas als adjuvante Chemotherapie beim primär operablen Mammakarzinom (s. u.). Zunächst wird die Bedeutung detailmorphologischer und allgemeiner Befunde für die Prognose der Patientinnen erörtert:

Daß in allen Therapiegruppen die Tumoren mit mehr als 2,5 cm Durchmesser jeweils doppelt so hohe Rezidivquoten aufweisen wie die kleineren, beweist die eminente Eigenbedeutung der Tumorgröße (Tab. 8). Diese Feststellung gibt jedoch die tatsächlichen Verhältnisse sehr vereinfacht wieder (FISHER, 1969)(7): Von einer lokalen Tumorgenese ausgehend, nimmt man an, daß die Wucherung zunächst auf einen Ort beschränkt bleibt. Der Metastasierungszeitpunkt, der von allererster Bedeutung ist, hängt von der biologischen Natur des Tumors, seiner Generationszeit und Größe einerseits und der Abwehr des Patienten andererseits ab. Die übliche Operation als Monotherapie wäre also dann ausreichend, wenn die im Organismus irgendwo verbleibenden Tumorzellen noch von diesem eliminiert werden könnten. Da dieser Zeitpunkt aber aufgrund der o. g. Kriterien noch nicht exakt zu fassen ist, muß zumindest bei axillär metastasierten Karzinomen mit einer okkulten Tumoraussaat gerechnet werden (ca. 15 % der Karzinom-Rezidive waren primär axillär metastasenfrem). Die lokoregionäre Bestrahlung kann die vorhandenen Mikro-Fernmetastasen wohl nicht erfassen; eine adjuvante Chemo-

therapie läßt - evtl. auch bei primär freier Axilla - eine signifikante Verbesserung der Rezidivquoten erwarten.

Die Bedeutung der biologischen Natur eines Tumors wird daran erkennbar, daß die Rezidivquote beim soliden/szirrhösen Karzinom etwa dreimal (!) so hoch liegt wie bei sämtlichen anderen Tumorarten, und zwar in allen Therapiegruppen gleichermaßen (Tab. 9). Dabei ist dieses Karzinom im Durchschnitt kleiner als die anderen Tumoren, was seine Prognose noch verschlechtert, wenn man gleiche Tumorgrößen zugrundelegt (Tab. 10). Außerdem zeigt das solide/szirrhöse Karzinom auch die stärkste Neigung zu axillärer Metastasierung (Tab. 20).

Es überrascht nicht, daß Vorhandensein und Ausmaß axillären Tumorbefalls, die neben der primär hämatogenen Metastasierung einen zweiten Weg des Tumors in die Blutzirkulation und damit zur Generalisierung darstellen, einen besonders starken Einfluß auf die Rezidivquote haben (Tab. 19).

Dem entspricht der Befund, daß sich die Rezidivneigung zwischen axillär nicht Metastasierten und Patientinnen mit Metastasen, aber ohne Fetteinbruch, nicht signifikant unterscheidet, die Lymphknotenkapselsprengung jedoch erst die entscheidende Verschlechterung der Prognose im Sinne der Durchbrechung einer weiteren natürlichen Barriere vor der Generalisation bringt (Tab. 22). Bei fehlender Lymphknotenkapselsprengung kann kein Unterschied des Therapieerfolges zwischen Strahlen- und Cytostasegruppen festgestellt werden, bei vorhandener ist er hochsignifikant ($p < 5 \cdot 10^{-3}$): bei wahrscheinlicher Generalisierung verfehlen die Strahlen den Erfolg.

Trotzdem kann nicht das gesamte Ausmaß der höheren Rezidivquoten bei den Bestrahlungsgruppen diesem Therapie -

modus allein angelastet werden: Eine aufgesplitterte Tumorfrent und ein Veneneinbruch des Primärtumors, die beide wesentliche Voraussetzungen für eine hämatogene Metastasierung darstellen (praktisch alle Rezidive weisen sie auf), sind bei den Bestrahlungsgruppen häufiger (Tab. 11, 16).

Leider erweist sich auch die Lymphangiosis carcinomatosa auf parakutalem, paravasalem und perineuralem Wege als prognostisches Kriterium allein als unbrauchbar, weil sie - zwar bei allen Rezidivpatientinnen vorhanden - auch 3 von 4 der restlichen Frauen zeigten (Tab. 18).

Überraschenderweise ist die peritumoröse Entzündung, die meist als Ausdruck der Reaktionsfähigkeit und Abwehrkraft des Organismus bewertet wird, als prognostisch äußerst ungünstiges Zeichen zu betrachten, da bei ihrem Vorhandensein über alle Tumorarten hinweg eine 8fach (!) höhere Rezidivneigung besteht ($p < 5 \cdot 10^{-4}$) (Tab. 28). Da sie nicht mit anderen morphologischen Befunden (z. B. Tumorart) korreliert, ist sie als eigenständiges Tumorkriterium anzusehen, dessen Pathomechanismus wohl noch kaum geklärt ist.

Die gesicherte Verschlechterung der Prognose durch fehlende Histiocytose und fehlende Keimzentren der axillären Lymphknoten wird plausibel, wenn man die Lymphknoten als aktive Tumorbarriere und jene Merkmale als Zeichen gesteigerter Abwehr versteht (Tab. 24, 26). Warum dies nicht für den Lymphocytenreichtum gilt, muß offenbleiben, ebenso, warum dies bei den Keimzentren in metastasenfremen und bei der Sinushistiocytose in metastasierenden Fällen nicht zutrifft.

An anamnestischen Befunden konnte ersehen werden, daß die Selbsttastung der Brust durch die Frauen wohl mehr

vom individuellen Charakter im weiteren Sinne als vom Alter abhängig ist. Der Einfluß auf das Krankheitsstadium bei Diagnosestellung darf nach dieser Untersuchung als gering gelten, zumal es ja gleichgültig ist, ob sich eine Frau selbst untersucht oder ob sie es regelmäßig einer ärztlichen Kontrolle überläßt (Tab. 37).

Die Einnahme von Ovulationshemmern scheint mit einer größeren Aufmerksamkeit der Patientinnen ihrem eigenen Körper gegenüber parallel zu gehen, nachdem sie bei Diagnosestellung etwas kleinere Tumoren haben (Tab. 39).

Genau die umgekehrte Tendenz zeigt sich überraschend bei den Patientinnen mit 3 und mehr Schwangerschaften (Tab. 46, 47): Größere Primärtumoren und beträchtlich höhere Rezidivquoten als die Kontrollgruppe lassen wohl an eine größere Indolenz dieses Kollektivs dem eigenen Körper gegenüber denken.

Da weder anamnestische Angaben noch einzelne morphologische Befunde allein das Risiko eines Rezidivs abschätzen lassen, wurde dies mit der Aufsummierung von prognostisch ungünstigen morphologischen Detailbefunden (s. o.) nach einem Punktsystem versucht. Natürlich konnten auf diese Weise die späteren Rezidivpatientinnen nicht "überlappungsfrei" von den anderen getrennt werden (Tafel 20), zumal das Beobachtungsintervall durchschnittlich nur 13,2 Monate beträgt und sämtliche Therapiegruppen pauschal erfaßt wurden. Trotzdem erfüllt dieses Punktsystem seinen Zweck, wenn es auch ungebräuchlichere Detailbefunde als eigenständige Risikofaktoren bewußt werden läßt und nach weiterer Beobachtung der Patientinnen einmal so modifiziert werden kann, daß bereits bei Diagnosestellung rezidivgefährdete und nach der Operation geheilte Patientinnen unterschieden werden können.

B) DISKUSSION DER ADJUVANTEN CYTOSTASETHERAPIE

Die vorliegende prospektive Studie über die Anwendung einer kombinierten adjuvanten Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Vincristin, 5-Fluorouracil und Methotrexat zeigt, wie auch die Protokolle von G. BONADONNA und E. MANSBACHER, daß das hier angewandte Cytostaseschema eine signifikante Verringerung der Rezidivquote gebracht hat (Tab. 2): Der Anteil der Rückfälle bei den vergleichbaren Patientinnen, die lediglich nachbestrahlt wurden, liegt etwa viermal so hoch. Gegenüber der hier erreichten "failure rate" (Prozentsatz der Patientinnen, die im Durchschnitt pro Monat ihr Rezidiv bekommen) von 0,55 % pro Monat berichtet E. MANSBACHER von 0,63 % pro Monat bei einer 3- bis 12fachen kumulativen Cytostaticadosis, B. FISHER von 1,10 % pro Monat in der Melphalan-Studie und G. BONADONNA von 0,39 % pro Monat bei einem Cytostaseschema mit deutlich höheren Dosen und 12 Monaten Laufzeit. Nachdem B. FISHER bei seiner single-agent Studie beträchtlich kürzere Beobachtungsintervalle hat, die überdies noch kürzer sind als sein Cytostase-Programm (24 Monate), werden die weitaus besseren Ergebnisse der Kombinierten Chemotherapie der anderen genannten Untersucher besonders deutlich.

Die "failure rate" von 1,39 % pro Monat bei der Sondergruppe von 21 Patientinnen mit exzessiver axillärer Metastasierung, die zusätzlich nachbestrahlt wurden, liegt noch beträchtlich unter derjenigen der Patientinnen, die lediglich nachbestrahlt wurden (2,38 % pro Monat, Tab. 3). Ob der Behandlungserfolg der erstgenannten Gruppe auf die zusätzliche Radiatio zurückzuführen ist, muß daher äußerst fragwürdig bleiben.

Trotz des im Vergleich zu den anderen Studien hervorragenden Ergebnisses dieser Untersuchung steht auch die Verträglichkeit des hier angewandten Cytostaseschemas an der Spitze (Tab. 52): Mehr als zwei Drittel der Patientinnen hatten über keinerlei Nebenwirkungen zu klagen. Die toxischen Seiteneffekte waren wie bei B. FISHER und E. MANSBACHER im allgemeinen als mild zu bewerten, lediglich bei 5 von 103 Patientinnen führten sie zur Dosisreduktion (Tab. 53). G. BONADONNA, der ein geringfügig besseres Rezidivergebnis vorweist, allerdings bei kürzerer Nachbeobachtung, hat über das Mehrfache häufigere und ernstere Nebenwirkungen zu berichten - nur 4 % seiner Cytostasepatientinnen bleiben ohne diese. Möglicherweise kann bei einem bestimmten Cytostaseschema durch einfache Dosissteigerung in einem gewissen Bereich der Erfolg zwar noch geringfügig verbessert werden; die toxischen Erscheinungen erreichen jedoch schnell ein nicht mehr akzeptables Ausmaß. Verbesserungen könnten dann nur noch durch die Modifizierung des Zeitplanes und der Medikamentenkombination erfolgen. So gesehen wurde bei dem hier vorgelegten Cytostaseschema im Vergleich zu den anderen Untersuchern vorläufig eine sehr gute Relation zwischen Behandlungserfolg und unvermeidbaren Seiteneffekten erzielt.

Bemerkenswerterweise liegt die Rate der Nebenwirkungen und die der notwendigen Dosisreduktionen in der OCR-Gruppe etwa doppelt so hoch wie in der OC-Gruppe (Tab. 52, 53). Nachdem dies wohl mehr auf die zusätzliche Schädigung des Organismus durch die Radiatio zurückzuführen ist als auf die ausgedehntere Tumordinfiltration dieser Patientinnen, dürfte auch von diesem Aspekt her die umstrittene Strahlenanwendung in ein kritischeres Licht gerückt werden.

In beiden hier referierten Cytostasegruppen haben die Patientinnen mit exakter Durchführung des Therapieplanes nicht nur die geringsten Nebenwirkungen, sondern auch

die geringsten Rezidivquoten (Tab. 53). Dies kann natürlich daran liegen, daß das verwendete Dosierungsschema dem Organismus und seinen Einzelsystemen, v. a. dem Knochenmark und dem Immunsystem, relativ gut "maßgeschneidert" ist, es kann aber auch am jeweiligen individuellen Krankheitszustand der Patientinnen liegen. Der Vergleich mit den anderen Untersuchern spricht mehr für die erste These, ebenso die Tatsache, daß Dosisreduktion aufgrund von Nachlässigkeit nicht zu niedrigeren Rezidivquoten führt als eine solche aufgrund von Nebenwirkungen. Ein sichereres Urteil wird jedoch weitere Recherchen erfordern.

Überdies darf keinesfalls vergessen werden, daß hier nur aktuelle Begleiterscheinungen einer cytotoxischen Medikation erfaßt werden. Wie auf anderen Gebieten der Onkologie, in denen Cytostatica eingesetzt werden, können auch hier nur Beobachtungen über Jahrzehnte erweisen, ob und welche Effekte, z. B. Mutationen und Tumorinduktionen, auf lange Sicht eintreten können. Nur eine intensive Suche nach optimal wirksamen Cytostatica-Schemata und ein kritischer Einsatz dieser kann ein solches Risiko rechtfertigen.

Im Hinblick auf die Melphalan-Studie von B. FISHER ist der Einfluß des Menopausenstatus auf den Cytostaseeffekt interessant: FISHER konnte eine signifikante Verringerung der Rezidivquote nur bei den praemenopausischen Patientinnen feststellen, während hier und bei G. BONDONNA (die englische Studie von E. MANSBACHER weist diese Differenzierung nicht auf) für prae- und postmenopausische Frauen gleichermaßen der Cytostaseeffekt gesichert wird. Die gleiche Feststellung gilt nach dieser Untersuchung für die verschiedenen Altersstufen. Es bliebe allerdings zu diskutieren, ob man, insbesondere bei den älteren Frauen, in der Postmenopause nicht ein noch bes-

seres Cytostase-Ergebnis erzielen müßte, nachdem ja Malignome im allgemeinen im Alter milder verlaufen als in jungen Jahren (Tab. 31, 33)!

Entsprechend der experimentell gefundenen Kinetik

1. Grades der Tumorzelleliminierung durch die Cytostase (19) ergab sich eine Wirksamkeit bei kleinen und großen Tumoren und damit geringeren und größeren Tumorzellmassen im Organismus. Danach werden bei einem größeren Tumorzellreservoir zwar mehr maligne Zellen eliminiert (konstanter Prozentsatz), Aussicht auf dauerhaften Erfolg besteht jedoch nur, wenn der Organismus mit den verbliebenen Tumorzellen fertig werden kann, was wiederum von individuellen, den Patientinnen immanenten Faktoren abhängt (z. B. Zustand des Immunsystems). Dies läßt erkennen, daß ein der einzelnen Patientin individuell modifiziertes Cytostaseschema eine weitere Verbesserung des Behandlungserfolges verspricht.

Dieser Überlegung entspricht das Ergebnis, daß bei stärkerem Axillabefall, der i. a. wohl mit einer größeren Tumorzellmasse im Gesamtorganismus einhergeht, der Cytostaseerfolg dieses starren Schemas weniger deutlich ist als bei schwächerem oder fehlendem Befall (Tab. 19). G. BONADONNA hat diesen Nachteil wohl infolge seiner höheren Dosen nicht aufzuweisen.

Trotz der einfachen Kinetik 1. Grades der Zelleliminierung durch die Cytostase ist die anfängliche Zellzahl im Organismus noch nicht zu bestimmen, sie beeinflussen die Faktoren lediglich anzunehmen.

Allerdings wurde hier wie bei G. BONADONNA bei größeren Primärtumoren und beim soliden/szirrhösen Karzinom eine bessere Wirksamkeit der Cytostase als bei kleineren Tumoren und anderen Tumorarten gefunden. Dies zeigt, daß

die komplexen Bedingungen für den Erfolg der adjuvanten Chemotherapie vorläufig weiterhin ziemlich im dunkeln liegen. Weitere Studien werden sie aufdecken müssen.

Einen besonders guten Einblick in die Wirkungsweise der Cytostase ergibt die Betrachtung von Lokalisation und Zeitpunkt der Rezidivkrankheit: Daß in den Bestrahlungsgruppen 90 % der ohnehin häufigeren Rezidive in Fernmetastasen bestehen, zeigt die Inadäquatheit dieser Behandlungsmethode. Die lokoregionäre Radiatio kann keinen günstigen Einfluß auf die zur Zeit der Operation schon im Organismus veraprengten "virulenten" Tumorzellen haben, im Gegenteil scheinen die sämtlichen drei Fernrezidive der OCR-Gruppe darauf hinzuweisen, daß die strahlenbedingte Schwächung des Organismus die eigene Immunabwehr- und "Tumorzellkill"-Potenz beeinträchtigen, die unabdingbar wären für die Eliminierung der restlichen nach der Cytostase verbliebenen Tumorzellen. Auf diese Weise könnte man sich die Vereitelung einer vollständigen Remission mittels adjuvanter Chemotherapie durch die Radiatio vorstellen. Selbstverständlich wäre eine radikale lokoregionäre Chirurgie für dieses Modell Voraussetzung.

Obwohl der - allerdings seltenere - Rezidiveintritt in den Cytostasegruppen signifikant später erfolgt als in den Bestrahlungsgruppen, kann daraus noch nicht sicher abgeleitet wrden, daß die Chemotherapie die im Organismus verbliebene Tumorzellmasse so weit verringert hat, daß die Eigenabwehr sie vollends und endgültig vernichten konnte. Jahrzehntelange sorgfältige Beobachtungen werden diesen Sachverhalt klären müssen.

Es ist dies die Kardinalfrage der adjuvanten Chemotherapie, ob sie nur temporär das Tumorstadium hintanhaltend, die "Lebensqualität" verbessern kann, oder ob sie in der Lage ist, dem Organismus eine endgültige Beseitigung allgemein disseminierter Tumorzellen zu ermöglichen.

V. ZUSAMMENFASSUNG - SCHLUSS

Bei axillär metastasierten Mammakarzinom-Patientinnen wurde nach Anwendung einer kombinierten adjuvanten Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Vincristin, 5-Fluorouracil und Methotrexat eine Rezidivquote von 7,32 %, nach Applikation der typischen Nachbestrahlung eine von 32,26 % erreicht. Bei den nicht metastasierten und nicht nachbehandelten Fällen beträgt die Rezidivquote 3,81 %. Die durchschnittliche Beobachtungszeit aller Patientinnen beläuft sich auf 13,0 Monate.

Innerhalb des ersten postoperativen Jahres traten bereits 90 % der Rezidive der nur nachbestrahlten Patientinnen auf, bei den anderen Behandlungsgruppen nur 33 %.

Über 90 % der nachbestrahlten Frauen mit Rezidiven haben Fernmetastasen, 30 % der restlichen Rezidivfälle weisen solche auf.

Der Therapieerfolg der Cytostase ist in der Prae- und Postmenopause gleich, ebenso in den verschiedenen Altersgruppen.

Primärtumoren bis 2,5 cm Durchmesser haben bei lediglich nachbestrahlten Patientinnen 21,4 % Rezidive, bei adjuvant cytostatisch behandelten 4,6 %. Für Tumoren mit mehr als 2,5 cm Durchmesser lauten die entsprechenden Zahlen 46,7 % bzw. 7,5 %.

Das solide/szirrhöse Karzinom hat nach typischer Nachbestrahlung in 33,0 %, nach adjuvanter Chemotherapie in 6,1 % rezidiert, beim Ductuskarzinom belaufen sich diese Quoten auf 40,0 % bzw. 4,2 %.

Bei fehlenden Axillametastasen hat die Cytostasegruppe 0,0 % Rezidive, die nachbestrahlten Patientinnen 28,6 %, bei 1-3 Metastasen sind es 6,3 % bzw. 27,3 %, bei 4 und mehr Metastasen 18,8 % bzw. 45,5 %.

Der Metastaseneinbruch ins axilläre Fett geht in den Bestrahlungsgruppen mit einer Rezidivquote von 55,0 % einher, in der Cytostasegruppe beträgt sie mit oder ohne Fetteinbruch ca. 10 %.

7 von 10 cytostatisch behandelten Patientinnen haben keine Nebenwirkungen, bei 5 der 36 Fälle mit solchen mußte die Cytostatica-Dosis reduziert werden.

In ca. 10 % der Fälle mußte bei bestrahlten Cytostasepatientinnen wegen Nebenwirkungen die Dosis reduziert werden, bei nicht bestrahlten in knapp 4 %. Die Rezidivquote beträgt bei ersteren (ohne Berücksichtigung des i. a. fortgeschritteneren Krankheitsstadiums) ca. 14 %, bei letzteren ca. 7 %.

Die exakte Durchführung des Cytostaseschemas führte in 2,6 %, zu lange oder überdosierte Cytostaticaeinnahme in 23,5 % und zu kurze oder unterdosierte Medikation in 30,0 % des jeweiligen Kollektivs zum Rückfall.

Die positiven Ergebnisse der cytostatischen Behandlung sind vorläufige.

Pauschal über alle Therapiegruppen haben kleine Primärtumoren (bis 2,5 cm) in 6,1 %, große (mehr als 2,5 cm) in 13,3 % der Fälle ein Rezidiv.

Solide/szirröse Karzinome rezidierten in 12,5 %, sämtliche anderen Karzinomarten in 5,4 %.

Rückfälle zeigten sich in 12,9 % der Tumoren mit aufgesplitterter und 4,6 % solcher mit geschlossener Front, in 10,5 % bei vorhandenem und in 0,0 % bei fehlendem Veneneinbruch des Primärtumors sowie in 15,6 % bei vorhandener und in 2,0 % der Fälle bei fehlender peritumoröser Entzündung. Alle Rezidivpatientinnen wiesen retrospektiv eine paraductale, paravasale und perineurale Lymphangiosis carcinomatosa auf, ebenso 4 von 5 rückfallfreien Frauen.

Es rezidierten 4,8 % der Fälle mit primär freier Axilla, 12,9 % jener mit 1-3 und 20,0 % jener mit primär 4 und mehr Axillametastasen.

Metastaseneinbruch ins axilläre Fett verschlechtert die Prognose: 21,0 % vs. 8,6 % Rezidive bei fehlendem Einbruch. Günstig ist eine Sinushistiocytose: 5,0 % vs. 9,5 % Rezidive bei deren Fehlen, ebenso vorhandene Keimzentren der Axillalymphknoten: 3,1 % vs. 8,6 % Rezidive bei deren Abwesenheit.

Patientinnen mit 3 und mehr Graviditäten hatten bei Diagnosestellung einen fortgeschritteneren Befund und haben eine höhere Rezidivquote (14,1 %) als solche mit weniger (7,4 %) oder keinen Schwangerschaften (3,1 %).

Frauen mit Mammakarzinom, die irgendwann Ovulationshemmer eingenommen hatten, erlitten in 4,4 % ein Rezidiv, die anderen in 10,8 %.

VI. T A B E L L E N

Tab. 1

Gruppeneinteilung des Patientinnenkollektives

Therapiegruppe	Fallzahl
O	105 (43,9 %)
OC	82 (34,3 %)
OCR	21 (8,8 %)
O _a R	19 (8,0 %)
OR	12 (5,0 %)
TOTAL	239 (100,0 %)

O = operierte und lediglich nachkontrollierte Fälle

OC = Patientinnen mit zusätzlicher Adjuvanter Cytostase

OCR = zusätzliche Adjuvante Cytostase und typische Nachbestrahlung

O_aR = auswärts operierte und typisch nachbestrahlte Fälle

OR = zusätzlich zur Operation lediglich typisch nachbestrahlte Patientinnen

Tab. 2

Rezidivquoten der einzelnen Therapiegruppen

Therapiegruppe	mit Rezidiv	Anzahl der Patientinnen ohne Rezidiv	Insgesamt
0	4 (3,8 %)	101 (96,2 %)	105 (100 %)
OC	6 (7,3 %)	76 (92,7 %)	82 (100 %)
OCR	3 (14,3 %)	18 (85,7 %)	21 (100 %)
OR _a	6 (31,6 %)	13 (68,4 %)	19 (100 %)
OR	4 (33,3 %)	8 (66,7 %)	12 (100 %)
Tot al	23 (9,6 %)	216 (90,4 %)	239 (100 %)

Tab. 3

Rezidivquoten und Beobachtungszeitraum

Therapiegruppe	Rezidivquote %	durchschnittliche Beobachtungszeit Monate	"Failure-rate" %/Monat
0	3,81	13,1	0,29
OC	7,32	13,2	0,55
OCR	14,29	10,3	1,39
OR	31,58	12,0	2,63
OR	33,33	13,6	2,38
OR	32,30	16,0	2,08
Total	9,62	13,0	0,74

Der von B. FISHER angegebene "Failure-rate"-Wert gibt an, welcher Prozentsatz der zu Therapiebeginn vorhandenen Patientinnen im Mittel pro Monat der Beobachtungszeit ein Rezidiv bekommt.

Tab. 4

Zeitspanne der postoperativen Rezidivfreiheit

Therapiegruppe	Prozentsatz der rezidivfreien Fälle		
	nach 6 Monaten	nach 12 Monaten	nach 18 Monaten
O	100,0 % (105 von 105)	100,0 % (83 von 83)	90,5 % (38 von 42)
OC	100,0 % (82 von 82)	96,9 % (62 von 64)	85,5 % (30 von 34)
OCR	100,0 % (21 von 21)	100,0 % (11 von 11)	25,0 % (1 von 4)
O _a R	84,2 % (16 von 19)	77,2 % (11 von 12)	55,1 % (5 von 7)
OR	91,7 % (11 von 12)	75,0 % (9 von 11)	66,7 % (8 von 9)
Total	98,3 % (235 von 239)	95,6 % (176 von 181)	81,7 % (82 von 96)

Die besonders niedrigen Prozentsätze der Rezidivfreien nach 18 Monaten in den Gruppen OCR, O_aR und OR kommen z. T. durch die kleinen Fallzahlen der ins dritte postoperative Halbjahr eingetretenen Patientinnen zustande.

Tab. 5

Zeitpunkt des Rezidiveintrittes bei den Rezidivpatientinnen

Therapiegruppe	Summe	Rezidiveintritt innerhalb von Monaten		
		≤ 6	$6 < t \leq 12$	$12 < t \leq 18$
0	4	-	1	3
0C	5	1	2	2
0CR	3	-	-	3
0 _a R	6	3	3	-
OR	4	3	-	1
Total	22	7	6	9

Der frühere Rezidiveintritt in den Gruppen (0_aR + OR) im Vergleich zu den restlichen Therapiegruppen besteht statistisch bei einem Signifikanzniveau von $p < 10^{-2}$.

Tab. 6

Ort des Rezidivs (bei mehreren Lokalisationen die entfernteste)

Therapiegruppe	Rezidive insgesamt	Narbenrezidiv	regionale Metastasierung	Fernmetastasen
0	4	2	1	1
OC	6	4	-	2
OCR	3	-	-	3
O _a R	6	1	-	5
OR	4	-	-	4
Total	23	7	1	15

Die ausgesprochen häufigere Fernmetastasierung in den Bestrahlungsgruppen (inkl. OCR-Gruppe) gegenüber den Gruppen (0 + OC) besteht bei einem statistischen Signifikanzniveau von $p < 5 \cdot 10^{-3}$.

Tab. 7

Lokalisation - Fall- und Prozentzahlen

Therapiegruppe	Rezidiv	Lokalisation	
		oben/außen	Rest
O	JA	3 (4,9 %)	2 (4,5 %)
	NEIN	58 (95,1 %)	42 (95,5 %)
	GESAMT	61 (100,0 %)	44 (100,0 %)
OC	JA	3 (6,7 %)	4 (11,1 %)
	NEIN	42 (93,3 %)	32 (88,9 %)
	GESAMT	45 (100,0 %)	36 (100,0 %)
OCR	JA	3 (23,1 %)	1 (11,1 %)
	NEIN	10 (76,9 %)	8 (88,9 %)
	GESAMT	13 (100,0 %)	9 (100,0 %)
O _a R	JA	3 (42,9 %)	3 (25,0 %)
	NEIN	4 (57,1 %)	9 (75,0 %)
	GESAMT	7 (100,0 %)	12 (100,0 %)
OR	JA	3 (30,0 %)	2 (66,7 %)
	NEIN	7 (70,0 %)	1 (33,3 %)
	GESAMT	10 (100,0 %)	3 (100,0 %)
TOTAL	JA	15 (11,0 %)	12 (11,5 %)
	NEIN	121 (89,0 %)	92 (88,5 %)
	GESAMT	136 (100,0 %)	104 (100,0 %)

Signifikant höhere Rezidivquoten hat die Lokalisation "oben/außen" nur in den Therapiegruppen OCR und O_aR.

Tab. 8

Rezidivquote und Tumorgroße

Therapiegruppe	Rezidiv	Tumordurchmesser	
		bis 2,5 cm	mehr als 2,5 cm
O	NEIN	62 (96,9 %)	38 (95,0 %)
	JA	2 (3,1 %)	2 (5,0 %)
	GESAMT	64 (100,0 %)	40 (100,0 %)
OC	NEIN	42 (95,5 %)	34 (91,9 %)
	JA	2 (4,5 %)	3 (8,1 %)
	GESAMT	44 (100,0 %)	37 (100,0 %)
OCR	NEIN	7 (87,5 %)	11 (84,6 %)
	JA	1 (12,5 %)	2 (15,4 %)
	GESAMT	8 (100,0 %)	13 (100,0 %)
O _a R	NEIN	6 (75,0 %)	5 (55,6 %)
	JA	2 (25,0 %)	4 (44,4 %)
	GESAMT	8 (100,0 %)	9 (100,0 %)
OR	NEIN	5 (83,3 %)	3 (50,0 %)
	JA	1 (16,7 %)	3 (50,0 %)
	GESAMT	6 (100,0 %)	6 (100,0 %)
TOTAL	NEIN	122 (93,9 %)	91 (86,7 %)
	JA	8 (6,1 %)	14 (13,3 %)
	GESAMT	130 (100,0 %)	105 (100,0 %)

In der OCR-Gruppe ist der Unterschied in den Rezidivquoten zwischen kleinen und großen Primärtumoren besonders klein, in der OR-Gruppe auffallend groß.

Die Rezidivquoten der OC- und der OCR-Gruppe unterscheiden sich bei gleicher Tumorgroße statistisch nicht.

Tab. 9

Rezidiquote und Tumorart

Therapie- gruppe	Rezidiv	Solides/ szirrhöses-	Ductus- Karzinom	Rest- gruppe
O	NEIN	41 (95,3 %)	38 (97,4 %)	22 (95,7 %)
	JA	2 (4,7 %)	1 (2,6 %)	1 (4,3 %)
	GESAMT	43 (100,0 %)	39 (100,0 %)	23 (100,0 %)
OC	NEIN	47 (93,9 %)	23 (95,8 %)	8 (88,9 %)
	JA	3 (6,1 %)	1 (4,2 %)	1 (11,1 %)
	GESAMT	50 (100,0 %)	24 (100,0 %)	9 (100,0 %)
OCR	NEIN	9 (75,0 %)	7 (100,0 %)	2 (100,0 %)
	JA	3 (25,0 %)	- (0,0 %)	- (0,0 %)
	GESAMT	12 (100,0 %)	7 (100,0 %)	2 (100,0 %)
O _A R	NEIN	9 (69,2 %)	3 (75,0 %)	2 (100,0 %)
	JA	4 (30,8 %)	1 (25,0 %)	- (0,0 %)
	GESAMT	13 (100,0 %)	4 (100,0 %)	2 (100,0 %)
OR	NEIN	7 (63,6 %)	- (0,0 %)	-
	JA	4 (36,4 %)	1 (100,0 %)	-
	GESAMT	11 (100,0 %)	1 (100,0 %)	-
TOTAL	NEIN	112 (87,5 %)	71 (94,7 %)	34 (94,4 %)
	JA	16 (12,5 %)	4 (5,3 %)	2 (5,6 %)
	GESAMT	128 (100,0 %)	75 (100,0 %)	36 (100,0 %)

Bei Zusammenfassung der Bestrahlungsgruppen (OCR, O_AR, OR) wegen der kleinen Fallzahlen ergibt sich für das solide/szirrhöse Karzinom eine Rezidiquote von 30,6 % (n=36), für das Ductuskarzinom eine von 16,7 % (n=12) und für die Restgruppe eine von 0,0 % (n=4).

Die schlechtere Prognose des soliden/szirrhösen Karzinoms besteht bei $p < 2,5 \cdot 10^{-2}$.

Tab. 10

Tumorgröße und Tumorart

Therapie- gruppe	Tumor- größe	Solides/ szirrhöses-	Ductus- Karzinom	Rest- gruppe
O	≥ 2,5 cm	33 (75,0 %)	18 (47,4 %)	13 (56,5 %)
	> 2,5 cm	11 (25,0 %)	20 (52,6 %)	10 (43,5 %)
	GESAMT	44 (100,0 %)	38 (100,0 %)	23 (100,0 %)
OC	≥ 2,5 cm	28 (57,2 %)	12 (52,2 %)	4 (44,5 %)
	> 2,5 cm	21 (42,8 %)	11 (47,8 %)	5 (55,5 %)
	GESAMT	49 (100,0 %)	23 (100,0 %)	9 (100,0 %)
OCR O_AR OR	> 2,5 cm	15 (42,8 %)	4 (33,3 %)	3 (75,0 %)
	> 2,5 cm	20 (57,2 %)	8 (66,7 %)	1 (25,0 %)*
	GESAMT	35 (100,0 %)	12 (100,0 %)	4 (100,0 %)
TOTAL	≥ 2,5 cm	76 (59,4 %)	34 (46,6 %)	20 (55,6 %)
	> 2,5 cm	52 (40,6 %)	39 (53,4 %)	16 (44,4 %)
	GESAMT	128 (100,0 %)	73 (100,0 %)	36 (100,0 %)

* Tumoren mit unbekannter Größe bleiben unberücksichtigt.

Das häufigere Auftreten von "großen" Tumoren in der Restgruppe im Vergleich zum soliden/szirrhösen Karzinom wird für (OCR + O_AR + OR) wegen zu geringer Fallzahlen nicht mehr deutlich.

Tab. 11

Rezidivquote und Tumorfront

Therapie- gruppe	Rezidiv	Tumorfront	
		aufgesplittert	geschlossen
O	NEIN	73 (94,8 %)	25 (100,0 %)
	JA	4 (5,2 %)	- (0,0 %)
	GESAMT	77 (100,0 %)	25 (100,0 %)
OC	NEIN	57 (90,5 %)	13 (92,9 %)
	JA	6 (9,5 %)	1 (7,1 %)
	GESAMT	63 (100,0 %)	14 (100,0 %)
OCR	NEIN	14 (82,4 %)	2 (66,7 %)
	JA	3 (17,6 %)	1 (33,3 %)
	GESAMT	17 (100,0 %)	3 (100,0 %)
O _a R	NEIN	10 (62,5 %)	1 (100,0 %)
	JA	6 (37,5 %)	- (0,0 %)
	GESAMT	16 (100,0 %)	1 (100,0 %)
OR	NEIN	8 (61,6 %)	-
	JA	5 (38,4 %)	-
	GESAMT	13 (100,0 %)	-
TOTAL	NEIN	162 (87,1 %)	41 (93,4 %)
	JA	24 (12,9 %)	2 (4,6 %)
	GESAMT	186 (100,0 %)	43 (100,0 %)

Bei Zusammenfassung der Bestrahlungsgruppen ergibt sich für die geschlossene Tumorfront eine Rezidivquote von 25,0 % (n=4), für die aufgesplitterte dagegen eine von 30,4 % (n=46).

Tab. 12

Tumorfront und Tumorart

Therapie- gruppe	aufge- splitterte Front	solides/ szirrhöses	Ductus- Karzinom	Rest- gruppe
O	JA	30 (75,0 %)	29 (74,4 %)	19 (82,6 %)
	NEIN	10 (25,0 %)	10 (25,6 %)	4 (17,4 %)
	GESAMT	40 (100,0 %)	39 (100,0 %)	23 (100,0 %)
OC	JA	37 (78,8 %)	20 (86,7 %)	6 (75,0 %)
	NEIN	10 (21,2 %)	3 (13,3 %)	2 (25,0 %)
	GESAMT	47 (100,0 %)	23 (100,0 %)	8 (100,0 %)
OCR O _A R OR }	JA	31 (91,9 %)	10 (90,9 %)	3 (75,0 %)
	NEIN	2 (8,1 %)	1 (9,1 %)	1 (25,0 %)
	GESAMT	33 (100,0 %)	11 (100,0 %)	4 (100,0 %)
TOTAL	JA	98 (81,7 %)	59 (80,8 %)	28 (80,0 %)
	NEIN	22 (18,3 %)	14 (19,2 %)	7 (20,0 %)
	GESAMT	120 (100,0 %)	73 (100,0 %)	35 (100,0 %)

Abweichungen vom konstanten Anteil der Tumoren mit aufgesplitterter Front ergeben sich nur bei den Gruppen mit kleinen Fallzahlen.

Tab. 13

Tumorfront und Alter

Therapie- gruppe	aufge- splittete Front	Alter in Jahren		
		bis 49	50 bis 59	60 und mehr
O	JA	23 (65,7 %)	17 (77,3 %)	37 (82,2 %)
	NEIN	12 (34,3 %)	5 (22,7 %)	8 (17,8 %)
	GESAMT	35 (100,0 %)	22 (100,0 %)	45 (100,0 %)
OC	JA	32 (88,9 %)	13 (76,5 %)	18 (75,0 %)
	NEIN	4 (11,1 %)	4 (23,5 %)	6 (25,0 %)
	GESAMT	36 (100,0 %)	17 (100,0 %)	24 (100,0 %)
OCR O _a R OR }	JA	16 (94,1 %)	16 (100,0 %)	14 (82,4 %)
	NEIN	1 (5,9 %)	- (0,0 %)	3 (17,6 %)
	GESAMT	17 (100,0 %)	16 (100,0 %)	17 (100,0 %)
TOTAL	JA	71 (80,7 %)	46 (83,6 %)	69 (80,2 %)
	NEIN	17 (19,3 %)	9 (16,4 %)	17 (19,8 %)
	GESAMT	88 (100,0 %)	55 (100,0 %)	86 (100,0 %)

Tab. 14

Tumorfrent und axilläre Metastasierung

Therapie- gruppe	aufge- splitterte Front	Anzahl der axillären Metastasen		
		keine	1 bis 3	4 und mehr
O	JA	77 (76,2 %)	-	-
	NEIN	24 (23,8 %)	-	-
	GESAMT	101 (100,0 %)	-	-
OC	JA	14 (82,3 %)	37 (82,2 %)	12 (75,0 %)
	NEIN	3 (17,7 %)	8 (17,8 %)	4 (25,0 %)
	GESAMT	17 (100,0 %)	45 (100,0 %)	16 (100,0 %)
OCR O _a R OR }	JA	6 (85,8 %)	14 (100,0 %)	17 (85,0 %)
	NEIN	1 (14,2 %)	- (0,0 %)	3 (15,0 %)
	GESAMT	7 (100,0 %)	14 (100,0 %)	20 (100,0 %)
TOTAL	JA	97 (77,6 %)	51 (86,4 %)	29 (80,5 %)
	NEIN	28 (22,4 %)	8 (13,6 %)	7 (19,5 %)
	GESAMT	125 (100,0 %)	59 (100,0 %)	36 (100,0 %)

Die O-Gruppe beinhaltet keine axillär metastasierte Fälle.

Innerhalb der einzelnen Therapiegruppen ist kein Zusammen-
hang zwischen Tumorfrent und Metastasierung erkennbar.

Tab. 15

Tumorfront und Tumorgröße

Therapie- gruppe	aufge- splitterte Front	Tumorgröße	
		bis 2,5 cm	mehr als 2,5 cm
O	JA	51 (81,0 %)	26 (68,4 %)
	NEIN	12 (19,0 %)	12 (31,6 %)
	GESAMT	63 (100,0 %)	38 (100,0 %)
OC	JA	34 (82,9 %)	29 (80,5 %)
	NEIN	7 (17,1 %)	7 (19,5 %)
	GESAMT	41 (100,0 %)	36 (100,0 %)
OCR } O _a R } OR }	JA	18 (85,8 %)	25 (96,2 %)
	NEIN	3 (14,2 %)	1 (3,9 %)
	GESAMT	21 (100,0 %)	26 (100,0 %)
TOTAL	JA	103 (82,4 %)	80 (80,0 %)
	NEIN	22 (17,6 %)	20 (20,0 %)
	GESAMT	125 (100,0 %)	100 (100,0 %)

Mit Ausnahme der (OCR + O_aR + OR)-Gruppe ist eine aufgesplitterte Tumorfront sogar bei den kleineren Tumoren geringfügig häufiger.

Tab. 16

Rezidivquote und Veneneinbruch

Therapie- gruppe	Rezidiv	Veneneinbruch	
		JA	NEIN
O	NEIN	64 (94,1 %)	29 (100,0 %)
	JA	4 (5,9 %)	- (0,0 %)
	GESAMT	68 (100,0 %)	29 (100,0 %)
OC	NEIN	60 (92,3 %)	7 (100,0 %)
	JA	5 (7,7 %)	- (0,0 %)
	GESAMT	65 (100,0 %)	7 (100,0 %)
OCR } O _a R } OR }	NEIN	21 (72,4 %)	3 (100,0 %)
	JA	8 (27,6 %)	- (0,0 %)
	GESAMT	29 (100,0 %)	3 (100,0 %)
TOTAL	NEIN	145 (89,5 %)	39 (100,0 %)
	JA	17 (10,5 %)	- (0,0 %)
	GESAMT	162 (100,0 %)	39 (100,0 %)

Bei keiner der Rezidivpatientinnen fehlt der Veneneinbruch des Tumors; allerdings haben auch 78,3 % (n=184) der Rezidivfreien einen solchen aufzuweisen.

Tab. 17

Veneneinbruch und Tumorart

Therapie- gruppe	Venen- einbruch	Solides/ szirrhöses-	Ductus- Karzinom	Rest- gruppe
O	JA	35 (89,7 %)	20 (52,6 %)	13 (65,0 %)
	NEIN	4 (10,3 %)	18 (47,4 %)	7 (35,0 %)
	GESAMT	39 (100,0 %)	38 (100,0 %)	20 (100,0 %)
OC	JA	39 (88,6 %)	19 (95,0 %)	7 (87,5 %)
	NEIN	5 (11,4 %)	1 (5,0 %)	1 (12,5 %)
	GESAMT	44 (100,0 %)	20 (100,0 %)	8 (100,0 %)
OCR O _a R OR }	JA	21 (95,5 %)	6 (75,0 %)	2 (100,0 %)
	NEIN	1 (4,5 %)	2 (25,0 %)	- (0,0 %)
	GESAMT	22 (100,0 %)	8 (100,0 %)	2 (100,0 %)
TOTAL	JA	95 (90,5 %)	45 (68,2 %)	22 (73,4 %)
	NEIN	10 (9,5 %)	21 (31,8 %)	8 (26,6 %)
	GESAMT	105 (100,0 %)	66 (100,0 %)	30 (100,0 %)

Während der Veneneinbruch insgesamt beim soliden/szirrhösen Karzinom häufiger ist als bei den anderen Tumoren, kann dies in den einzelnen Therapiegruppen wegen der kleinen Fallzahlen nicht immer festgestellt werden.

Tab. 18

Rezidivquote und Lymphangiosis carcinomatosa

Therapie- gruppe	Rezidiv	PARADUCTAL		PARAVASAL		PERINEURAL	
		JA	NEIN	JA	NEIN	JA	NEIN
0	NEIN	79 (95,2 %)	19 (100,0 %)	68 (94,4 %)	29 (100,0 %)	28 (100,0 %)	34 (100,0 %)
	JA	4 (4,8 %)	- (0,0 %)	4 (5,6 %)	- (0,0 %)	- (0,0 %)	- (0,0 %)
OC	NEIN	68 (91,9 %)	2 (100,0 %)	64 (91,4 %)	5 (100,0 %)	32 (94,1 %)	5 (83,3 %)
	JA	6 (8,1 %)	- (0,0 %)	6 (8,6 %)	- (0,0 %)	2 (5,9 %)	1 (16,7 %)
1	NEIN	16 (84,2 %)	-	15 (83,3 %)	1 (100,0 %)	7 (77,8 %)	4 (100,0 %)
	JA	3 (15,8 %)	-	3 (16,7 %)	- (0,0 %)	2 (22,2 %)	- (0,0 %)
5	NEIN	84 (90,3 %)	2 (100,0 %)	79 (89,8 %)	6 (100,0 %)	39 (90,7 %)	9 (90,0 %)
	JA	9 (9,7 %)	- (0,0 %)	9 (10,2 %)	- (0,0 %)	4 (9,3 %)	1 (10,0 %)
6	NEIN	10 (52,6 %)	-	10 (52,6 %)	-	5 (35,7 %)	1 (100,0 %)
	JA	9 (47,4 %)	-	9 (47,4 %)	-	9 (64,3 %)	- (0,0 %)
OC { OCR	NEIN	173 (88,7 %)	21 (100,0 %)	157 (87,7 %)	35 (100,0 %)	72 (84,7 %)	44 (97,8 %)
	JA	22 (11,3 %)	- (0,0 %)	22 (12,3 %)	- (0,0 %)	13 (15,3 %)	1 (2,2 %)
OC { OR	NEIN	10 (52,6 %)	-	10 (52,6 %)	-	5 (35,7 %)	1 (100,0 %)
	JA	9 (47,4 %)	-	9 (47,4 %)	-	9 (64,3 %)	- (0,0 %)
TOTAL		173 (88,7 %)	21 (100,0 %)	157 (87,7 %)	35 (100,0 %)	72 (84,7 %)	44 (97,8 %)
		22 (11,3 %)	- (0,0 %)	22 (12,3 %)	- (0,0 %)	13 (15,3 %)	1 (2,2 %)

Die Prozentzahlen geben innerhalb einer Therapiegruppe die Rezidivhäufigkeit an.

Eine (1) Rezidivpatientin wies bei Diagnosestellung keine (perineurale) Lymphangiosis auf.

Tab. 19

Rezidivquote und axilläre Metastasierung

Therapie- gruppe	Rezidiv	Axilläre Metastasen		
		keine	1 bis 3	4 und mehr
O	NEIN	96 (96,0 %)	-	-
	JA	4 (4,0 %)	-	-
	GESAMT	100 (100,0 %)	-	-
OC	NEIN	18 (100,0 %)	45 (93,8 %)	13 (81,3 %)
	JA	- (0,0 %)	3 (6,2 %)	3 (18,7 %)
	GESAMT	18 (100,0 %)	48 (100,0 %)	16 (100,0 %)
OCR	NEIN	-	3 (75,0 %)	15 (88,3 %)
	JA	-	1 (25,0 %)	2 (11,7 %)
	GESAMT	-	4 (100,0 %)	17 (100,0 %)
O _a R } OR }	NEIN	5 (71,3 %)	6 (60,0 %)	8 (66,7 %)
	JA	2 (28,6 %)	4 (40,0 %)	4 (33,3 %)
	GESAMT	7 (100,0 %)	10 (100,0 %)	12 (100,0 %)
TOTAL	NEIN	119 (95,2 %)	54 (87,1 %)	36 (80,0 %)
	JA	6 (4,8 %)	8 (12,9 %)	9 (20,0 %)
	GESAMT	125 (100,0 %)	62 (100,0 %)	45 (100,0 %)

Bei gleichem Axillastatus sind die Rezidivquoten der Gruppen OC und OCR als statistisch gleich zu betrachten (keine Signifikanz des Unterschiedes).

Tab. 20

Axilläre Metastasen und Tumorart

Therapie- gruppe	Axilläre Metastasen	Solides/ szirrhöses-	Ductus- Carcinom	Rest- gruppe
O	KEINE	44	39	21
	1 BIS 3	-	-	-
	4 UND MEHR	-	-	-
OC	KEINE	10	7	1
	1 BIS 3	26	16	6
	4 UND MEHR	13	1	2
OCR O _a R OR }	KEINE	5	2	1
	1 BIS 3	12	3	-
	4 UND MEHR	14	6	2
TOTAL	KEINE	59 (47,6 %)	48 (64,8 %)	23 (70,6 %)
	1 BIS 3	38 (30,6 %)	19 (25,7 %)	6 (17,6 %)
	4 UND MEHR	27 (21,8 %)	7 (9,5 %)	4 (11,8 %)
	GESAMT	124 (100,0 %)	74 (100,0 %)	34 (100,0 %)

Tab. 21

Axilläre Metastasierung - Rezidivquote - Tumorart

Axilläre Metastasierung	Rezidiv	Solides/ szirrhöses-	Ductus- Karzinom	Restgruppe
KEINE	NEIN	54 (91,5 %)	46 (95,8 %)	23 (95,8 %)
	JA	5 (8,5 %)	2 (4,2 %)	1 (4,2 %)
	GESAMT	59 (100,0 %)	48 (100,0 %)	24 (100,0 %)
1 BIS 3	NEIN	32 (84,2 %)	18 (94,7 %)	5 (83,3 %)
	JA	6 (15,8 %)	1 (5,3 %)	1 (16,7 %)
	GESAMT	38 (100,0 %)	19 (100,0 %)	6 (100,0 %)
4 UND MEHR	NEIN	20 (74,1 %)	6 (85,8 %)	4 (100,0 %)
	JA	7 (25,9 %)	1 (14,2 %)	- (0,0 %) +
	GESAMT	27 (100,0 %)	7 (100,0 %)	4 (100,0 %)
TOTAL	NEIN	106 (85,5 %)	70 (94,6 %)	32 (94,1 %)
	JA	18 (14,5 %)	4 (5,4 %)	2 (5,9 %)
	GESAMT	124 (100,0 %)	74 (100,0 %)	34 (100,0 %)

⁺ Dieser Wert ist auf die zu geringe Fallzahl zurückzuführen.

Tab. 22

Rezidivquote und axillärer Tumoreinbruch

Therapie- gruppe	Rezidiv	Tumoreinbruch	
		NEIN	JA
O	NEIN	-	-
	JA	-	-
	GESAMT	-	-
OC	NEIN	28 (90,2 %)	27 (90,0 %)
	JA	3 (9,8 %)	3 (10,0 %)
	GESAMT	31 (100,0 %)	30 (100,0 %)
OCR	NEIN	2 (100,0 %)	13 (81,3 %)
	JA	- (0,0 %)	3 (18,7 %)
	GESAMT	2 (100,0 %)	16 (100,0 %)
OC OCR }	NEIN	30 (90,9 %)	40 (87,0 %)
	JA	3 (9,1 %)	6 (13,0 %)
	GESAMT	33 (100,0 %)	46 (100,0 %)
O _a R OR }	NEIN	2 (100,0 %)	5 (45,0 %)
	JA	- (0,0 %)	6 (55,0 %)
	GESAMT	2 (100,0 %)	11 (100,0 %)
TOTAL	NEIN	32 (91,4 %)	45 (79,0 %)
	JA	3 (8,6 %)	12 (21,0 %)
	GESAMT	35 (100,0 %)	57 (100,0 %)

Die Rezidivquoten bei axillärer Metastasierung mit und ohne Lymphknotenkapselsprengung unterscheiden sich ($p < 10^{-1}$); bei fehlender Metastasierung versus Metastasen ohne Fetteinbruch besteht kein statistischer Unterschied.

Tab. 23

Fetteinbruch und Ausmaß der axillären Metastasierung

Therapie- gruppe	Fetteinbruch	Axilläre Metastasen	
		1 BIS 3	4 UND MEHR
O	JA	-	-
	NEIN	-	-
	GESAMT	-	-
OC	JA	20	13
	NEIN	28	3
	GESAMT	48	16
OCR	JA	2	17
	NEIN	2	-
	GESAMT	4	17
O _a R	JA	1	-
	NEIN	-	-
	GESAMT	1	-
OR	JA	4	5
	NEIN	2	-
	GESAMT	6	5
TOTAL	JA	27 (45,8 %)	35 (92,1 %)
	NEIN	32 (54,2 %)	3 (7,9 %)
	GESAMT	59 (100,0 %)	38 (100,0 %)

Die unterschiedliche Häufigkeit des Fetteinbruchs bei 1 bis 3 bzw. 4 und mehr axillären Metastasen besteht bei einem Signifikanzniveau von $p < 10^{-4}$.

Tab. 24

Rezidivquote und Sinushistiocytose

Therapie- gruppe	Rezidiv	Sinushistiocytose	
		NEIN	JA
O	NEIN	34 (91,9 %)	65 (98,5 %)
	JA	3 (8,1 %)	1 (1,5 %)
	GESAMT	37 (100,0 %)	66 (100,0 %)
OC	NEIN	34 (94,4 %)	42 (93,3 %)
	JA	2 (5,6 %)	3 (6,7 %)
	GESAMT	36 (100,0 %)	45 (100,0 %)
OCR	NEIN	12 (80,0 %)	5 (100,0 %)
	JA	3 (20,0 %)	- (0,0 %)
	GESAMT	15 (100,0 %)	5 (100,0 %)
OR	NEIN	6 (83,3 %)	2 (50,0 %)
	JA	1 (16,7 %)	2 (50,0 %)
	GESAMT	7 (100,0 %)	4 (100,0 %)
OC OCR OR }	NEIN	52 (89,7 %)	49 (90,7 %)
	JA	6 (10,3 %)	5 (9,3 %)
	GESAMT	58 (100,0 %)	54 (100,0 %)
TOTAL	NEIN	86 (90,5 %)	114 (95,0 %)
	JA	9 (9,5 %)	6 (5,0 %)
	GESAMT	95 (100,0 %)	120 (100,0 %)

Die O_aR-Gruppe war bezüglich der Sinushistiocytose nicht zu beurteilen. Die unterschiedliche Rezidivquote in der O-Gruppe besteht bei $p < 10^{-1}$.

Tab. 25

Rezidivquote und Lymphocytenreichtum

Therapie- gruppe	Rezidiv	Lymphocytenreichtum	
		NEIN	JA
O	NEIN	4	95
	JA	-	4
	GESAMT	4	99
OC	NEIN	3	73
	JA	1	4
	GESAMT	4	77
OCR	NEIN	3	14
	JA	1	2
	GESAMT	4	16
OR	NEIN	1	7
	JA	-	3
	GESAMT	1	10
TOTAL	NEIN	11 (84,6 %)	189 (93,6 %)
	JA	2 (15,4 %)	13 (6,4 %)
	GESAMT	13 (100,0 %)	202 (100,0 %)

Die O_aR-Gruppe war bezüglich des Lymphocytenreichtums nicht zu beurteilen.

Tab. 26

Rezidivquote und Keimzentren

Therapie- gruppe	Rezidiv	Keimzentren	
		NEIN	JA
O	NEIN	69 (95,9 %)	30 (96,8 %)
	JA	3 (4,1 %)	1 (3,2 %)
	GESAMT	72 (100,0 %)	31 (100,0 %)
OC	NEIN	52 (92,9 %)	24 (96,0 %)
	JA	4 (7,1 %)	1 (4,0 %)
	GESAMT	56 (100,0 %)	25 (100,0 %)
OCR	NEIN	10	7
	JA	3	-
	GESAMT	13	7
OR	NEIN	8	-
	JA	3	-
	GESAMT	11	-
TOTAL	NEIN	139 (91,4 %)	63 (96,9 %)
	JA	13 (8,6 %)	2 (3,1 %)
	GESAMT	152 (100,0 %)	65 (100,0 %)

Die O_aR-Gruppe war bezüglich der Keimzentren nicht zu beurteilen.

Die geringere Rezidivquote bei vorhandenen Keimzentren besteht statistisch ($p < 0,2$) bei der Gesamtzahl der Fälle und bei (OC + OCR + OR), nicht jedoch bei der nicht metastasierten O-Gruppe.

Tab. 27

Rezidivquote und Verfettung und/oder Fibrose

Therapie- gruppe	Rezidiv	Verfettung u./od. Fibrose	
		NEIN	JA
O	NEIN	4	95
	JA	-	4
	GESAMT	4	99
OC	NEIN	13	63
	JA	-	5
	GESAMT	13	68
OCR	NEIN	6	11
	JA	2	1
	GESAMT	8	12
OR	NEIN	2	6
	JA	-	3
	GESAMT	2	9
TOTAL	NEIN	25 (92,6 %)	175 (93,1 %)
	JA	2 (7,4 %)	13 (6,9 %)
	GESAMT	27 (100,0 %)	188 (100,0 %)

Die O₂R-Gruppe war bezüglich "Verfettung und/oder Fibrose" nicht zu beurteilen.

Tab. 28

Rezidivquote und peritumoröse Entzündung

Therapie- gruppe	Rezidiv	Peritumoröse NEIN	Entzündung JA
O	NEIN	58 (96,7 %)	40 (95,2 %)
	JA	2 (3,3 %)	2 (4,8 %)
	GESAMT	60 (100,0 %)	42 (100,0 %)
OC	NEIN	33 (100,0 %)	39 (88,6 %)
	JA	- (0,0 %)	5 (11,4 %)
	GESAMT	33 (100,0 %)	44 (100,0 %)
OCR	NEIN	4	12
	JA	-	3
	GESAMT	4	15
O _A R	NEIN	1	-
	JA	-	3
	GESAMT	1	3
OR	NEIN	-	6
	JA	1	-
	GESAMT	1	6
TOTAL	NEIN	102 (98,0 %)	92 (84,4 %)
	JA	2 (2,0 %)	17 (15,6 %)
	GESAMT	104 (100,0 %)	109 (100,0 %)

Bei vorhandener peritumoröser Entzündung ist die Rezidivquote bei $p < 5 \cdot 10^{-4}$ etwa 8mal so groß wie bei fehlender. Bei den ausschließlich nicht metastasierten Fällen der O-Gruppe fehlt dieser Unterschied.

Tab. 29

Peritumoröse Entzündung und Tumorart

Therapie- gruppe	Entzündung	Solides/ szirrhöses-	Ductus- Karzinom	Restgruppe
O	NEIN	24	20	16
	JA	16	19	7
	GESAMT	40	39	23
OC	NEIN	19	8	6
	JA	28	14	2
	GESAMT	47	22	8
OCR	NEIN	1	2	1
	JA	9	5	1
	GESAMT	10	7	2
O _a R	NEIN	1	-	-
	JA	3	-	-
	GESAMT	4	-	-
OR	NEIN	6	-	-
	JA	4	1	-
	GESAMT	10	1	-
TOTAL	NEIN	51 (46,0 %)	30 (43,5 %)	23 (69,7 %)
	JA	60 (54,0 %)	39 (56,5 %)	10 (30,3 %)
	GESAMT	111 (100,0 %)	69 (100,0 %)	33 (100,0 %)

In der Restgruppe ist die peritumoröse Entzündung ohne Signifikanz schwächer vertreten.

Tab. 30

Peritumoröse Entzündung und Tumorgroße

Therapie- gruppe	Entzündung	maximaler Tumordurchmesser	
		bis 2,5 cm	mehr als 2,5 cm
O	NEIN	40	19
	JA	22	20
	GESAMT	62	39
OC	NEIN	19	14
	JA	21	22
	GESAMT	40	36
OCR	NEIN	-	4
	JA	8	7
	GESAMT	8	11
O _a R	NEIN	-	1
	JA	-	3
	GESAMT	-	4
OR	NEIN	3	3
	JA	2	3
	GESAMT	5	6
TOTAL	NEIN	62 (54,0 %)	41 (42,7 %)
	JA	53 (46,0 %)	55 (57,3 %)
	GESAMT	115 (100,0 %)	96 (100,0 %)

Die unterschiedliche Repräsentierung der peritumorösen Entzündung bei kleinen und großen Tumoren ist nicht signifikant.

Tab. 31

Rezidivquote und Menopausenstatus

Therapie- gruppe	Rezidiv	Menopause	
		NEIN	JA
O	NEIN	37 (94,9 %)	64 (97,0 %)
	JA	2 (5,1 %)	2 (3,0 %)
	GESAMT	39 (100,0 %)	66 (100,0 %)
OC	NEIN	37 (94,9 %)	39 (90,7 %)
	JA	2 (5,1 %)	4 (9,3 %)
	GESAMT	39 (100,0 %)	43 (100,0 %)
OCR	NEIN	8 (80,0 %)	10 (90,9 %)
	JA	2 (20,0 %)	1 (9,1 %)
	GESAMT	10 (100,0 %)	11 (100,0 %)
O _a R	NEIN	8 (72,8 %)	5 (62,5 %)
	JA	3 (27,2 %)	3 (37,5 %)
	GESAMT	11 (100,0 %)	8 (100,0 %)
OR	NEIN	2 (66,7 %)	6 (66,7 %)
	JA	1 (33,3 %)	3 (33,3 %)
	GESAMT	3 (100,0 %)	9 (100,0 %)
TOTAL	NEIN	92 (90,2 %)	124 (90,5 %)
	JA	10 (9,8 %)	13 (9,5 %)
	GESAMT	102 (100,0 %)	137 (100,0 %)

Sämtliche Therapiegruppen wurden statistisch durchge-
testet: es besteht kein Zusammenhang zwischen Rezidivquo-
te und Menopausenstatus.

Tab. 32

Tumorart und Lebensalter

Therapie- gruppe	Tumorart	bis 49	Alter (Jahre) 50 bis 59	60 und mehr
O	30 ⁺	13	10	21
	31 ⁺⁺	15	9	15
	REST ⁺⁺⁺	10	4	9
	GESAMT	38	23	45
OC	30	20	13	16
	31	15	4	5
	REST	3	3	3
	GESAMT	38	20	24
OCR	30	5	5	2
	31	3	1	3
	REST	1	-	1
	GESAMT	9	6	6
O _a R } OR }	30	6	10	9
	31	2	1	2
	REST	2	-	-
	GESAMT	10	11	11
TOTAL	30	44 (46,3 %)	38 (63,3 %)	48 (55,8 %)
	31	35 (36,8 %)	15 (25,0 %)	25 (29,1 %)
	REST	16 (16,9 %)	7 (11,7 %)	13 (15,1 %)
	GESAMT	95 (100,0 %)	60 (100,0 %)	86 (100,0 %)

In der mittleren Altersgruppe ist das solide/szirröse Karzinom deutlich stärker vertreten als bei den jüngeren oder älteren Patientinnen.

⁺30=solides/szirröses Karzinom - ⁺⁺31=Ductus-Karzinom

⁺⁺⁺REST=restliche Karzinomarten

Tab. 33

Rezidivquote und Lebensalter

Therapie- gruppe	Rezidiv	Alter (Jahre)		
		bis 49	50 bis 59	60 und mehr
O	NEIN	37	23	41
	JA	2	1	1
	GESAMT	39	24	42
OC	NEIN	36	18	22
	JA	2	2	2
	GESAMT	38	20	24
OCR	NEIN	8	5	5
	JA	1	1	1
	GESAMT	9	6	6
O _a R	NEIN	5	4	4
	JA	3	1	2
	GESAMT	8	5	6
OR	NEIN	1	3	4
	JA	1	2	1
	GESAMT	2	5	5
TOTAL	NEIN	87 (90,6 %)	53 (88,3 %)	76 (91,6 %)
	JA	9 (9,4 %)	7 (11,7 %)	7 (8,4 %)
	GESAMT	96 (100,0 %)	60 (100,0 %)	83 (100,0 %)

Die höhere Rezidivquote in der Altersgruppe "50 bis 59" ist nicht signifikant verschieden von denjenigen in den anderen Altersgruppen.

Tab. 34

Tumorgroße und Lebensalter

Therapie- gruppe	Tumor- durchmes- ser (cm)	Alter (Jahre)		
		bis 49	50 bis 59	60 und mehr
0	2,5	23	14	27
	2,5	16	9	15
	GESAMT	39	23	42
OC	2,5	23	9	12
	2,5	15	11	11
	GESAMT	38	20	23
OCR	2,5	3	3	2
	2,5	6	3	4
	GESAMT	9	6	6
O _a R	2,5	3	1	4
	2,5	5	3	1
	GESAMT	8	4	5
OR	2,5	1	2	3
	2,5	1	3	2
	GESAMT	2	5	5
TOTAL	2,5	53 (55,2 %)	29 (50,0 %)	48 (59,3 %)
	2,5	43 (44,8 %)	29 (50,0 %)	33 (40,7 %)
	GESAMT	96 (100,0 %)	58 (100,0 %)	81 (100,0 %)

Die Tumorgroße ist vom Lebensalter nicht abhängig.

Rezidivquote - Alter - Tumorgroße

Therapie- gruppe	Rezidiv	bis 59 Jahre		60 Jahre und mehr	
		≤ 2,5 cm	> 2,5 cm	≤ 2,5 cm	> 2,5 cm
0	NEIN	36	23	26	15
	JA	1	2	1	-
	GESAMT	37	25	27	15
	NEIN	30	24	12	9
OC	JA	2	2	-	2
	GESAMT	32	26	12	11
OCR	NEIN	6	7	1	4
	JA	-	2	1	-
	GESAMT	6	9	2	4
O _{aR} OR }	NEIN	7	5	4	3
	JA	-	6	3	-
	GESAMT	7	11	7	3
TOTAL	NEIN	79 (96,3 %)	59 (81,9 %)	43 (89,6 %)	31 (93,9 %)
	JA	3 (3,7 %)	13 (18,1 %)	5 (10,4 %)	2 (6,1 %)
	GESAMT	82 (100,0 %)	72 (100,0 %)	48 (100,0 %)	33 (100,0 %)

Bei den kleineren Tumoren besteht der Unterschied der Rezidivquoten in den beiden Altersgruppen bei $p < 0,15$, bei den größeren ($> 2,5$ cm) bei $p < 0,1$.

Tab. 36

Zahl der axillären Metastasen und Lebensalter

Therapie- gruppe	Axilläre Metastasen	Alter (Jahre)		
		bis 49	50 bis 59	60 und mehr
O	KEINE	38	25	42
	1 BIS 3	-	-	-
	4 UND MEHR	-	-	-
OC	KEINE	9	5	5
	1 BIS 3	25	11	12
	4 UND MEHR	4	5	7
OCR	KEINE	-	-	-
	1 BIS 3	2	1	1
	4 UND MEHR	7	5	5
O _a R	KEINE	2	1	3
	1 BIS 3	2	1	2
	4 UND MEHR	-	-	-
OR	KEINE	-	1	-
	1 BIS 3	1	1	4
	4 UND MEHR	1	3	1
TOTAL	KEINE	49 (52,1 %)	32 (52,5 %)	50 (59,5 %)
	1 BIS 3	30 (31,9 %)	14 (23,0 %)	19 (22,6 %)
	4 UND MEHR	15 (16,0 %)	15 (24,6 %)	15 (17,9 %)
	GESAMT	94 (100,0 %)	61 (100,0 %)	84 (100,0 %)

In allen Altersgruppen kann die axilläre Metastasierung bei Diagnosestellung als gleich betrachtet werden.

Tab. 37

Tumorselbsttastung und Lebensalter

Tumor selbst getastet	Lebensalter (Jahre)					
	25 BIS 34	35 BIS 44	45 BIS 54	55 BIS 64	65 BIS 74	75 BIS 84
JA	7 (87,5 %)	39 (75,0 %)	51 (73,9 %)	34 (68,0 %)	39 (86,7 %)	11 (84,6 %)
NEIN	1 (12,5 %)	13 (25,0 %)	18 (26,1 %)	16 (32,0 %)	6 (13,3 %)	2 (15,4 %)
GESAMT	8 (100,0 %)	52 (100,0 %)	69 (100,0 %)	50 (100,0 %)	45 (100,0 %)	13 (100,0 %)

Insgesamt hatten 23,6 % (n=237) aller Patientinnen ihren Tumor selbst nicht getastet; dabei schneiden die ältesten Frauen noch am besten ab.

Tab. 38

Tumorgröße und Tumorselbsttastung

Therapie- gruppe	Tumor- größe (cm)	Tumor selbst getastet	
		JA	NEIN
O	2,5	44	20
	2,5	24	15
	GESAMT	68	35
OC	2,5	37	7
	2,5	32	5
	GESAMT	69	12
OCR	2,5	7	1
	2,5	10	3
	GESAMT	17	4
OaR	2,5	4	-
	2,5	4	3
	GESAMT	8	3
OR	2,5	6	-
	2,5	4	2
	GESAMT	10	2
TOTAL	2,5	98 (57,0 %)	28 (50,0 %)
	2,5	74 (43,0 %)	28 (50,0 %)
	GESAMT	172 (100,0 %)	56 (100,0 %)

Tab. 39

Rezidivquote und "Pilleneinnahme irgendwann"

Therapie- gruppe	Rezidiv	Pilleneinnahme	
		JA	NEIN
O	NEIN	15	69
	JA	1	3
	GESAMT	16	72
OC	NEIN	18	48
	JA	-	4
	GESAMT	18	52
OCR	NEIN	6	12
	JA	-	3
	GESAMT	6	15
O _a R	NEIN	4	7
	JA	1	3
	GESAMT	5	10
OR	NEIN	-	4
	JA	-	4
	GESAMT	-	8
TOTAL	NEIN	43 (95,6 %)	140 (89,2 %)
	JA	2 (4,4 %)	17 (10,8 %)
	GESAMT	45 (100,0 %)	157 (100,0 %)

Es besteht keine Signifikanz des Rezidivquotenunterschiedes zwischen Patientinnen mit und ohne Pilleneinnahme.

Tab. 40

Tumorgroße und "Pilleneinnahme irgendwann"

Therapie- gruppe	Tumorgroße (cm)	Pilleneinnahme	
		JA	NEIN
0	$\leq 2,5$	11	45
	$> 2,5$	5	26
	GESAMT	16	71
OC	$\leq 2,5$	10	28
	$> 2,5$	8	24
	GESAMT	18	52
OCR	$\leq 2,5$	3	5
	$> 2,5$	3	10
	GESAMT	6	15
O _a R	$\leq 2,5$	2	4
	$> 2,5$	2	5
	GESAMT	4	9
OR	$\leq 2,5$	-	4
	$> 2,5$	-	4
	GESAMT	-	8
TOTAL	$\leq 2,5$	26 (59,1 %)	86 (55,5 %)
	$> 2,5$	18 (40,9 %)	69 (44,5 %)
	GESAMT	44 (100,0 %)	155 (100,0 %)

Tab. 41

Rezidivquote und Diabetes mellitus

Therapie- gruppe	Rezidiv	Diabetes mellitus	
		JA	NEIN
O	NEIN	12	89
	JA	1	3
	GESAMT	13	92
OC	NEIN	10	66
	JA	1	5
	GESAMT	11	71
OCR	NEIN	2	16
	JA	2	1
	GESAMT	4	17
O ₂ R	NEIN	1	12
	JA	-	6
	GESAMT	1	18
OR	NEIN	3	5
	JA	2	2
	GESAMT	5	7
TOTAL	NEIN	28 (82,4 %)	188 (91,7 %)
	JA	6 (17,6 %)	17 (8,3 %)
	GESAMT	34 (100,0 %)	205 (100,0 %)

Der Unterschied in der Rezidivquote bei Diabetikerinnen und Nichtdiabetikerinnen besteht bei $p < 0,1$.

Tab. 42

Tumorgroße und Diabetes mellitus

Therapie- gruppe	Tumorgroße (cm)	Diabetes mellitus	
		JA	NEIN
O	$\leq 2,5$	7	57
	$> 2,5$	6	34
	GESAMT	13	91
OC	$\leq 2,5$	3	41
	$> 2,5$	8	29
	GESAMT	11	70
OCR	$\leq 2,5$	1	7
	$> 2,5$	3	10
	GESAMT	4	17
O _a R	$\leq 2,5$	1	7
	$> 2,5$	-	9
	GESAMT	1	16
OR	$\leq 2,5$	3	3
	$> 2,5$	2	4
	GESAMT	5	7
TOTAL	$\leq 2,5$	15 (44,1 %)	115 (57,2 %)
	$> 2,5$	19 (55,9 %)	86 (42,8 %)
	GESAMT	34 (100,0 %)	201 (100,0 %)

Tab. 43

Rezidivquote und Mammakarzinom in der Familienanamnese

Therapie- gruppe	Rezidiv	Mammakarzinom in der Familie	
		JA	NEIN
O	NEIN	8	93
	JA	-	4
	GESAMT	8	97
OC	NEIN	8	67
	JA	1	4
	GESAMT	9	71
OCR	NEIN	1	17
	JA	-	3
	GESAMT	1	20
O _a R	NEIN	-	13
	JA	-	5
	GESAMT	-	18
OR	NEIN	-	7
	JA	1	4
	GESAMT	1	11
TOTAL	NEIN	17 (89,5 %)	197 (90,8 %)
	JA	2 (10,5 %)	20 (9,2 %)
	GESAMT	19 (100,0 %)	217 (100,0 %)

Bei 8,1 % (n=236) von allen Patientinnen findet sich ein Mammakarzinom in der Familie.

Tab. 44

Rezidivquote und Schwangerschaften

Therapie- gruppe	Rezidiv	KEINE	Graviditäten 1 BIS 2	3 UND MEHR
	NEIN	18	49	34
O	JA	1	2	1
	GESAMT	19	51	35
	NEIN	9	39	29
OC	JA	-	2	3
	GESAMT	9	41	32
	NEIN	2	11	5
OCR	JA	-	2	1
	GESAMT	2	13	6
	NEIN	1	8	4
O _a R	JA	-	2	4
	GESAMT	1	10	8
	NEIN	1	5	1
OR	JA	-	1	3
	GESAMT	1	6	4
	NEIN	31 (96,9 %)	112 (92,6 %)	73 (83,9 %)
TOTAL	JA	1 (3,1 %)	9 (7,4 %)	12 (14,1 %)
	GESAMT	32 (100,0 %)	121 (100,0 %)	85 (100,0 %)

Der Unterschied in der Rezidivquote zwischen kinderlosen Frauen und solchen mit 1 bis 2 Kindern ist nicht signifikant, derjenige zwischen den beiden Kinder habenden Gruppen jedoch bei $p < 5 \cdot 10^{-2}$ gesichert.

Tab. 45

Tumorgroße und Anzahl der Graviditäten

Therapie- gruppe	Tumor- größe (cm)	Schwangerschaften		
		KEINE	1 BIS 2	3 UND MEHR
O	≤ 2,5	13	33	18
	> 2,5	6	17	17
	GESAMT	19	50	35
OC	≤ 2,5	5	24	15
	> 2,5	3	17	17
	GESAMT	8	41	32
OCR	≤ 2,5	-	6	2
	> 2,5	2	7	4
	GESAMT	2	13	6
O _a R	≤ 2,5	1	5	2
	> 2,5	-	4	5
	GESAMT	1	9	7
OR	≤ 2,5	-	4	1
	> 2,5	1	2	3
	GESAMT	1	6	4
TOTAL	≤ 2,5	19 (61,3 %)	72 (60,5 %)	38 (45,2 %)
	> 2,5	12 (38,7 %)	47 (39,5 %)	46 (54,8 %)
	GESAMT	31 (100,0 %)	119 (100,0 %)	84 (100,0 %)

Tab. 46

Liste "histologischer Minuspunkte" bei den Rezidivpatientinnen

Lfd. Nr.	1	2	14	20	27	29	41	48	51	60	73	102	110	115	148	154	183	209	216	224	229	238	242
Code-Nr. +																							
32	+	+		+	+	+			+		+	+		+	+				+		+	+	+
37		+			+	+		+	+	+	+	+		+	+				+	+	+	+	+
44		+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
45	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
46	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
47	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
48		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
49	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
55		+	+		+			+	+		+			+		+				+			+
56	+	+	+		+			+		+		+		+	+	+			+	+	+		+
57		+	+	+	+	+			+	+		+		+	+	+		+	+	+		+	+
58	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Summe	7	12	10	9	12	10	7	11	10	9	11	8	8	12	11	12	8	8	9	11	10	8	12

+ Siehe Tafeln 4-7

Liste "histologischer Minuspunkte" bei zufällig ausgewählten rezidivfreien Patientinnen

Lfd. Nr.		10	30	40	50	60	70	80	90	100	120	130	140	150	160	170	180	190	200	210	220	230	240	245	
Code-Nr.	+																								
32	+	+			+	+				+														+	
37						+	+		+	+															
44		+		+	+	+			+	+				+								+	+	+	
45				+							+			+											
46	+	+	+				+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+				+	+	+	+	
47		+		+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+				+	+	+	+	
48								+					+								+				
49	+	+	+	+	+	+		+	+		+	+	+									+			
55				+		+	+							+			+	+						+	
56		+	+	+		+		+						+			+	+			+			+	
57	+	+	+				+							+	+	+	+				+				
58	+	+	+	+	+	+	+						+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Summe		5	8	9	5	9	7	7	4	3	5	6	10	9	6	4	10	5	6	8	7	7	4	7	

+ Stehe Tafeln 4-7

+ Siehe Tafeln 4-7

Tab. 48

Rezidivverwartung und planmäßige Cytostase

Therapie- gruppe	Rezidiv			
I 98 I	OC	NEIN	12 (80,0 %)	58 (96,7 %)
		JA	3 (20,0 %)	2 (3,3 %)
		GESAMT	15 (100,0 %)	60 (100,0 %)
	OCR	NEIN	1 (50,0 %)	16 (100,0 %)
		JA	1 (50,0 %)	- (0,0 %)
		GESAMT	2 (100,0 %)	16 (100,0 %)
TOTAL	GESAMT	NEIN	13 (76,5 %)	74 (97,4 %)
		JA	4 (23,5 %)	2 (2,6 %)
		GESAMT	17 (100,0 %)	76 (100,0 %)

Statistisch hochsignifikant ($p < 10^{-3}$) minimiert die Durchführung von exakt 6 Kuren die Rezidivquote auf 2,6 % ($n=76$).

Tab. 49

Rezidivquote und Zeitpunkt des postoperativen Cytostasebeginnes

Therapie- gruppe	Rezidiv	Beginn der Cytostase post operationem in			
		NULL	EINE	ZWEI	DREI UND MEHR
OC	NEIN	2	6	57	11
	JA	-	1	4	1
	GESAMT	2	7	61	12
	NEIN	1	4	7	6
OCR	JA	-	-	2	1
	GESAMT	1	4	9	7
	NEIN	3 (100,0 %)	10 (90,9 %)	64 (91,4 %)	17 (89,5 %)
TOTAL	JA	- (0,0 %)	1 (9,1 %)	6 (8,6 %)	2 (10,5 %)
	GESAMT	3 (100,0 %)	11 (100,0 %)	70 (100,0 %)	19 (100,0 %)

Das Ergebnis der ersten Spalte ist aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht zu verwenden.

Tab. 50

Rezidivquote und Dosierung der einzelnen Cytostatika

Therapie- gruppe	Cytostatikum	% der geplanten Dosis	NEIN	Rezidiv JA
OC	ENDOXAN	< 100	6	1
		≥ 100	70	5
	METHOTREXAT	< 100	6	1
		≥ 100	70	5
	FLUORURACIL	< 100	13	2
		≥ 100	63	4
	VELBE	< 100	7	2
		≥ 100	69	4
	ALLE VIER CYTOSTATICA	< 100	15 (19,8 %)	2 (33,3 %)
		≥ 100	61 (80,2 %)	4 (66,7 %)
	GESAMT		76 (100,0 %)	6 (100,0 %)
OCR	ENDOXAN	< 100	1	3
		≥ 100	17	-
	METHOTREXAT	< 100	1	3
		≥ 100	17	-
	FLUORURACIL	< 100	1	3
		≥ 100	17	-
	VELBE	< 100	1	3
		≥ 100	17	-
	ALLE VIER CYTOSTATICA	< 100	1 (5,6 %)	3 (100,0 %)
		≥ 100	17 (94,4 %)	- (0,0 %)
	GESAMT		18 (100,0 %)	3 (100,0 %)
OC } OCR }	ALLE VIER CYTOSTATICA	< 100	16 (17,0 %)	5 (55,5 %)
		≥ 100	78 (83,0 %)	4 (44,5 %)
	GESAMT		94 (100,0 %)	9 (100,0 %)

Bei $p < 10^{-2}$ haben Patientinnen ohne Rezidiv alle vier Cytostatika in einer Dosis von mindestens 100 % (der geplanten) in größerer Häufigkeit eingenommen als solche mit Rezidiv.

Tab. 51

Vergleich der axillären Metastasierung in den Cytostase-
gruppen

Axilläre Metastasen	OC-Gruppe	OCR-Gruppe	Gesamt
KEINE	18 (19,5 %)	- (0,0 %)	18 (17,5 %)
1 BIS 3	48 (58,5 %)	4 (19,0 %)	52 (50,5 %)
4 UND MEHR	16 (22,0 %)	17 (81,0 %)	33 (32,0 %)
TOTAL	82 (100,0 %)	21 (100,0 %)	103 (100,0 %)

Das häufigere Vorkommen von 4 und mehr Metastasen in der OCR-Gruppe im Vergleich zur OC-Gruppe ist hochsignifikant ($p < 10^{-5}$).

Tab. 52

Nebenwirkungen und Cytostaticadosis

Therapie- gruppe	Nebenwirkung	Anzahl der Kuren		
		exakt 6	mehr als 6	weniger als 6
OC	LEUKOPENIE	5	6	1
	HAARAUSFALL	8	1	-
	NAUSEA	8	3	-
	INFEKTIONEN	4	4	1
	SONSTIGES	11	1	2
	KEINE	40	8	4
	GESAMT	60	15	7
OCR	LEUKOPENIE	3	1	1
	HAARAUSFALL	-	-	-
	NAUSEA	1	-	-
	INFEKTIONEN	1	-	1
	SONSTIGES	2	-	2
	KEINE	13	1	1
	GESAMT	16	2	3
OC OCR	LEUKOPENIE	8 (10,5 %)	7 (41,1 %)	2 (20,0 %)
	HAARAUSFALL	8 (10,5 %)	1 (5,9 %)	- (0,0 %)
	NAUSEA	9 (11,8 %)	3 (17,6 %)	- (0,0 %)
	INFEKTIONEN	5 (6,6 %)	4 (23,5 %)	2 (20,0 %)
	SONSTIGES	13 (17,1 %)	1 (5,9 %)	4 (40,0 %)
	KEINE	53 (69,7 %)	9 (53,0 %)	5 (50,0 %)
	GESAMT	76 (100,0 %)	17 (100,0 %)	10 (100,0 %)

Das häufigere Ausbleiben jeglicher Nebenwirkungen bei genau 6 Kuren besteht bei $p < 10^{-1}$.

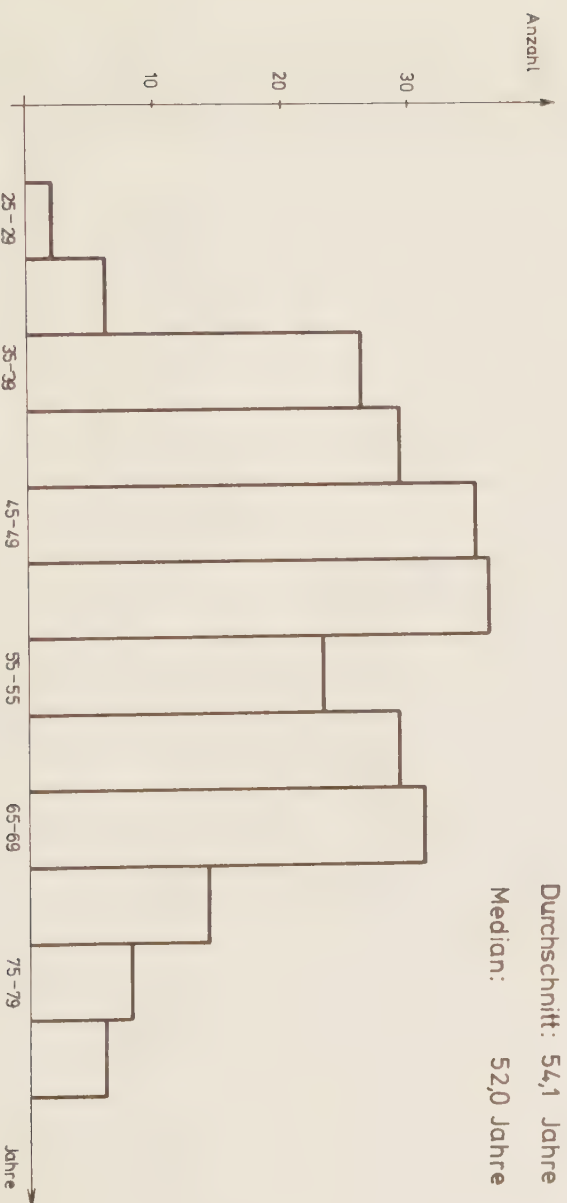
Nebenwirkungen der Cytostase und Rezidivquote

Therapie- gruppe	Rezidiv	irgendwelche Nebenwirkungen		Grund für die Dosisreduktion	
		NEIN	JA	Nachlässigkeit Anordnung	Nebenwirkungen
OC	NEIN	48	28	4	2
	JA	4	2	-	1
	GESAMT	52	30	4	3
OCR	NEIN	15	3	-	1
	JA	-	3	1	1
	GESAMT	15	6	1	2
OC OCR }	NEIN	63 (94,0 %)	31 (86,1 %)	4 (80,0 %)	3 (60,0 %)
	JA	4 (6,0 %)	5 (13,9 %)	1 (20,0 %)	2 (40,0 %)
	GESAMT	67 (100,0 %)	36 (100,0 %)	5 (100,0 %)	5 (100,0 %)

Die höhere Rezidivquote bei vorhandenen Nebenwirkungen ist nicht gesichert, ebenso wenig diejenige bei Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen.

VII. T A F E L N

ALTERSVERTEILUNG DER ERFASSTEN PATIENTINNEN (n=239)



TAFEL 1

VORLÄUFIGES SCHEMA ZUR POSTOPERATIVEN CYTOSTASE - ADJUVANTEN CHEMOTHERAPIE - BEI OPERIERTEN MAMMA- CARCINOM - PATIENTINNEN

Leitlinien:

- a) Keinerlei Kortikoide!
- b) 2-Wochen-Rhythmus: 2 Wochen Therapie -
2 Wochen Pause
- c) Vorläufige Therapiedauer: 6 Monate
6 x 2 Wochen
- d) Ambulante Kontrollen auf Station bei Beginn
jedes Therapiezyklus; also alle 4 Wochen
- e) Wöchentliche Leukozytenkontrollen in Therapie-
phase und Therapiepause!
- f) Die Dosierung der Cytostatica:
Endoxan, Methotrexat, Velbe und 5-Fluorouracil
werden nach Körpergewicht dosiert

DOSIERUNGSSCHEMA FÜR THERAPIEWOCHE

	Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So
Dosis pro 10 kg Kg	Endoxan 20 mg Methotrexat 2 mg	Endoxan 20 mg	Endoxan 20 mg	5-Fluoro- uracil 50mg Velbe 0,5 mg	Endoxan 20 mg	Endoxan 20 mg	keine Medikamente
Dosier- beispiel bei 50 kgKg	Endoxan 100 mg peroral Methotrexat 10mg peroral	Endoxan 100 mg peroral	Endoxan 100 mg peroral	5-Fluoro- uracil 250 mg i.v. Velbe 2,5 mg i.v.	Endoxan 100 mg peroral	Endoxan 100 mg peroral	keine Medikamente

Größter Durchmesser des Primärtumors in cm
(7=nicht meßbar - z. B. Ductuscarcinom)

Primäre Generalisation (0=nein, 1=wahrscheinlich, 2=sicher)

Operation (1=Mastectomie + Lymphonodectomie,
2=1 + Pectoralisentfernung entspricht Halsted
3=Tumorblokkexcision + Lymphonodectomie)

.....

HISTOLOGIE - PRIMÄRTUMOR

Tumorart (nach SPB-Schlüssel)

Mehrfachdifferenzierung (0=nein, 1=ja)

Mehrere Primärtumoren (0=nein, 1=ja)

Metastasen in amputierter Mamma (0=nein, 1=ja)

Befall des Musculus pectoralis (0=nein, 1=ja)

Hautlymphangiosis carcinomatosa (0=nein, 1=ja)

Primärtumor-Reste in Amputationspräparat (0=nein, 1=ja)

Tumorfront geschlossen (0=nein, 1=ja)

Peritumoröse Entzündung (0=nein, 1=mäßig, 2=stark)

Lymphangiosis carcinomatosa

 paraductal (0=nein, 1=ja)

 paravasal (0=nein, 1=ja)

 perineural (0=nein, 1=ja)

Veneneinbruch (0=nein, 1=ja)

Namillenbefall (0=nein, 1=ja)

.....

HISTOLOGIE - LYMPHKNOTEN

Zahl der axillären Lymphknoten

Zahl der Metastasen

Tumoreinbruch in perinoduläres Fettgewebe (0=nein, 1=ja)

Lymphknotenmorphologie

Sinushistiocytose (0=nein, 1=mäßig, 2=stark)

Keimcentren (s. o. Schlüssel)

Lymphocytenreichtum (s. o. Schlüssel)

Verfettung und/oder Fibrose (s. o. Schlüssel)

Morphologie der metastatischen Lymphknoten

(0=identisch, 1=différent)

.....

II. Karte

CYTOSTASE-THERAPIE

Adjuvante Chemotherapie (0=nein, 1=ja)

Beginn der Cytostase nach Primär-Operation in Wochen

Zahl der geplanten Curen

Zahl der durchgeführten Curen

Nebenwirkungen der Cytostase

Leukopenie (0=nein, 1=ja)

Haarausfall (0=nein, 1=mäßig, 2=stark)

Übelkeit, Erbrechen (0=nein, 1=mäßig, 2=stark)

Infektionen (0=nein, 1=ja)

Sonstiges z. B. Thrombophlebitis (0=nein, 1=ja)

Abbruch der Cytostase vorzeitig (0=nein, 1=ja)

Grund:

%-Satz der verabreichten von der geplanten Dosis

Endoxan 99% entspricht 100%

Methotrexat 99% entspricht 100%

5-Fluorouracil 99% entspricht 100%

Secundäre Cytostase-Fortführung wegen Recidiv (0=nein, 1=ja)

Gravierendes Abweichen vom Cytostase-Schema/"Therapiefehler"

STRAHLENBEHANDLUNG

Bestrahlung in der Frauenklinik Erlangen (0=nein, 1=ja)

Thoraxwand (0=nein, 1=ja)

Axilla (0=nein, 1=ja)

Sternalfeld (0=nein, 1=ja)

- ☐ 25 Schlüsselbeingruben (0=nein, 1=ja)
- ☐ 26 Secundäre Bestrahlung (typische Nachbestrahlung bei Recidiv, 0=nein, 1=ja)
- ☐ 27 Secundäre locale Bestrahlung des Recidivs (0=nein, 1=ja)
- ☐ 28

VERLAUF

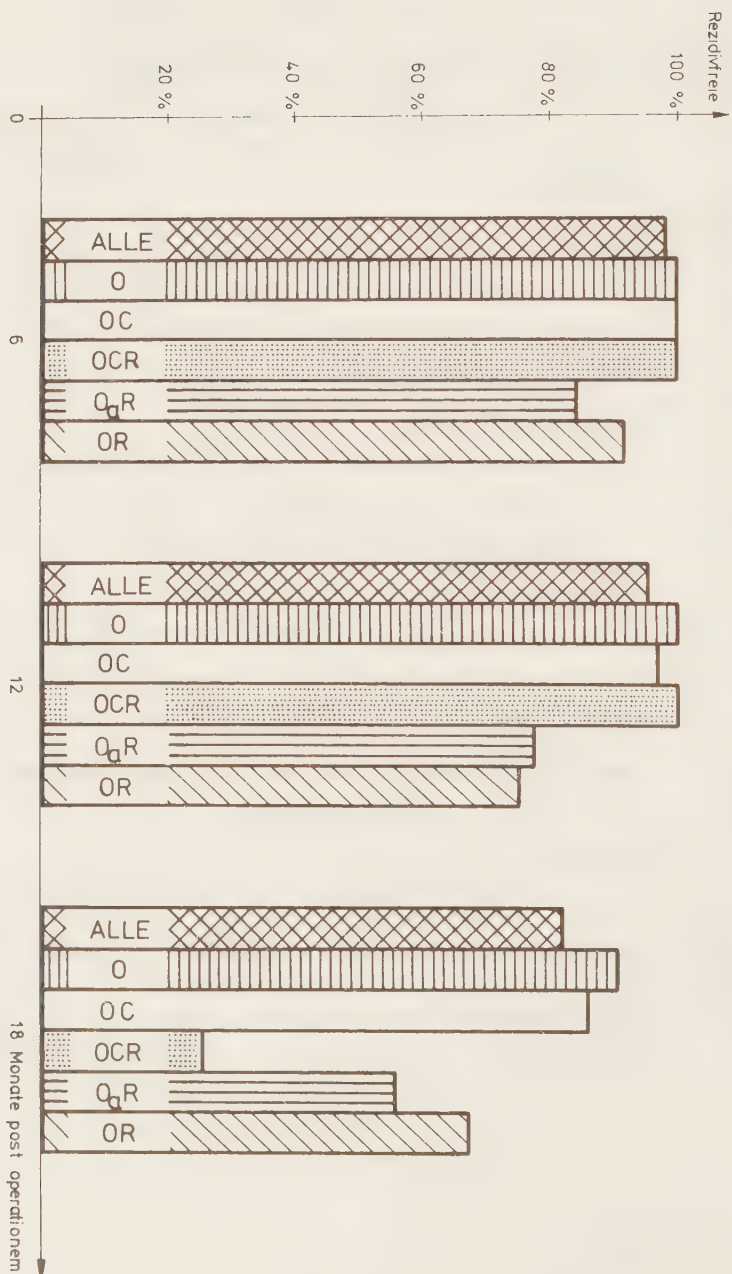
- ☐ 29 Recidiv (0=nein, 1=ja)
- ☐ 30 Datum der letzten Untersuchung (Monat, Jahr)
- ☐ 31 Datum der letzten Untersuchung (Monat, Jahr)
- ☐ 32 Datum der letzten Untersuchung (Monat, Jahr)
- ☐ 33 Recidivlocalisation
- ☐ 34 Operationsbereich - Thoraxwand (0=nein, 1=ja)
- ☐ 35 Axilla (0=nein, 1=ja)
- ☐ 36 Clavicularfelder (0=nein, 1=ja)
- ☐ 37 Sternaufeld (0=nein, 1=ja)
- ☐ 38 Combination von 1 und 2 oder 3 oder 4 (0=nein, 1=ja)
- ☐ 39 Combination von 2 bis 4 (0=nein, 1=ja)

- ☐ 40 Fernmetastasen (0=nein, 1=ja)
- ☐ 41 Intervall bis zum Recidiv oder zur Fernmetastase in Monaten
- ☐ 42 Intervall bis Tumorgeneralisation in Monaten
- ☐ 43 Sicherung des Recidivs
(Rangordnung: 0=keine, 1=histologisch, 2=cytologisch, 3=klinisch, 4=röntgenologisch, 5=scintigraphisch, 6=neurologisch)

- ☐ 44 Histologie-Nummer
- ☐ 45 Laufende Nummer
- ☐ 46 Karten-Nummer

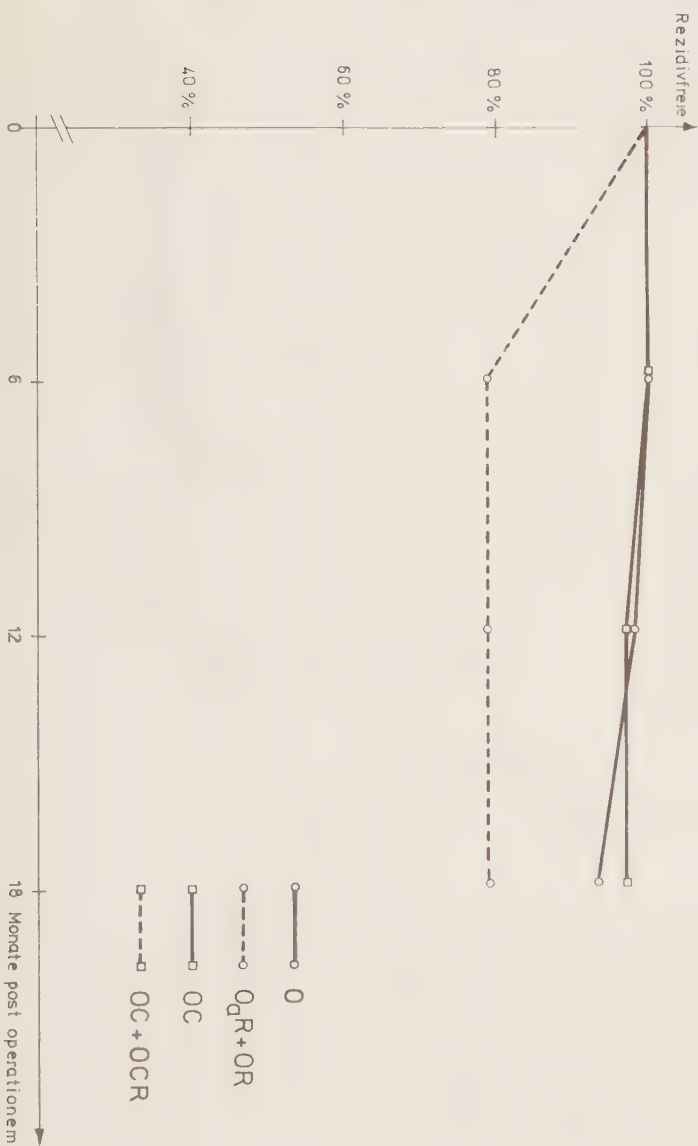
REZIDIVFREIE: 6, 12 UND 18 MONATE POST OPERATIONEM (n = 239)

101



TAFEL 8

REZIDIVFREIE BEI TUMORDURCHMESSER BIS 2,5 cm UND THERAPIEMODUS (n=130)



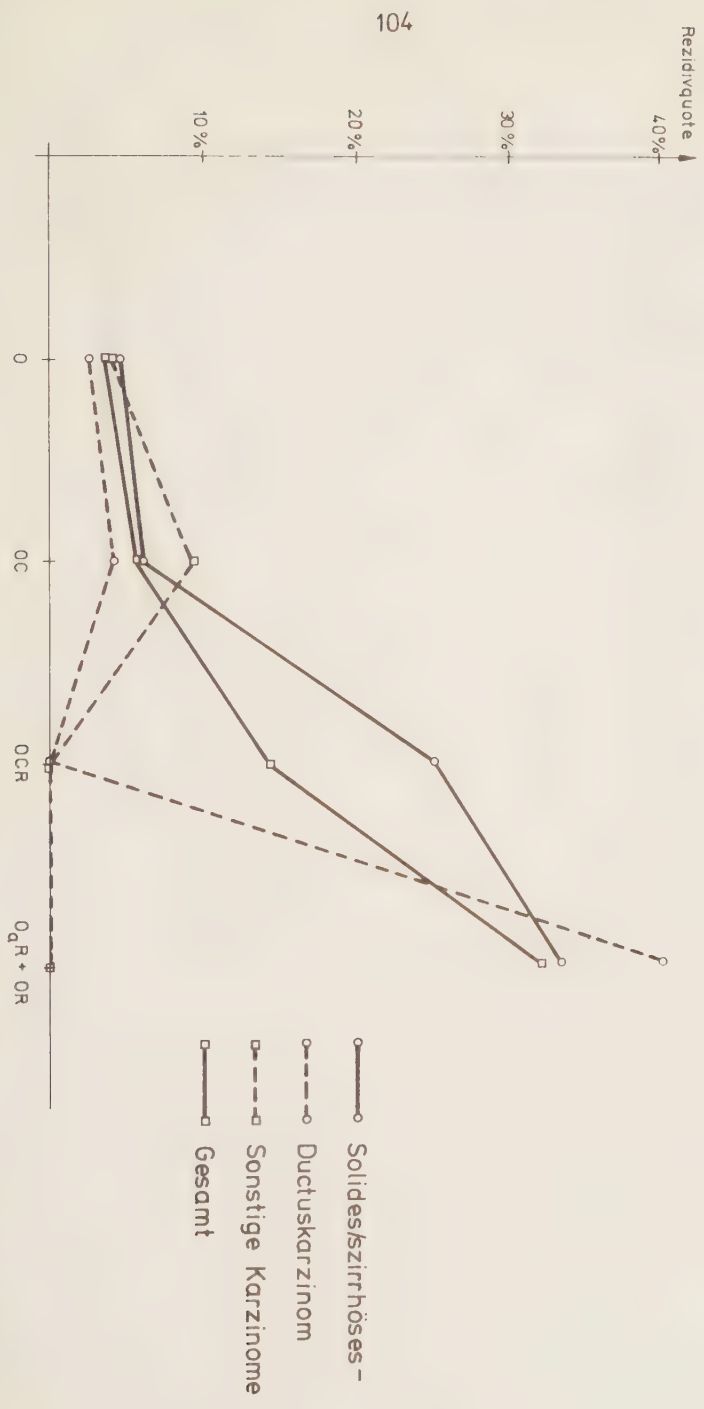
TAFEL 9A

REZIDIVFREIE BEI TUMORDURCHMESSER ÜBER 2,5 cm UND THERAPIEMODUS (n=107)



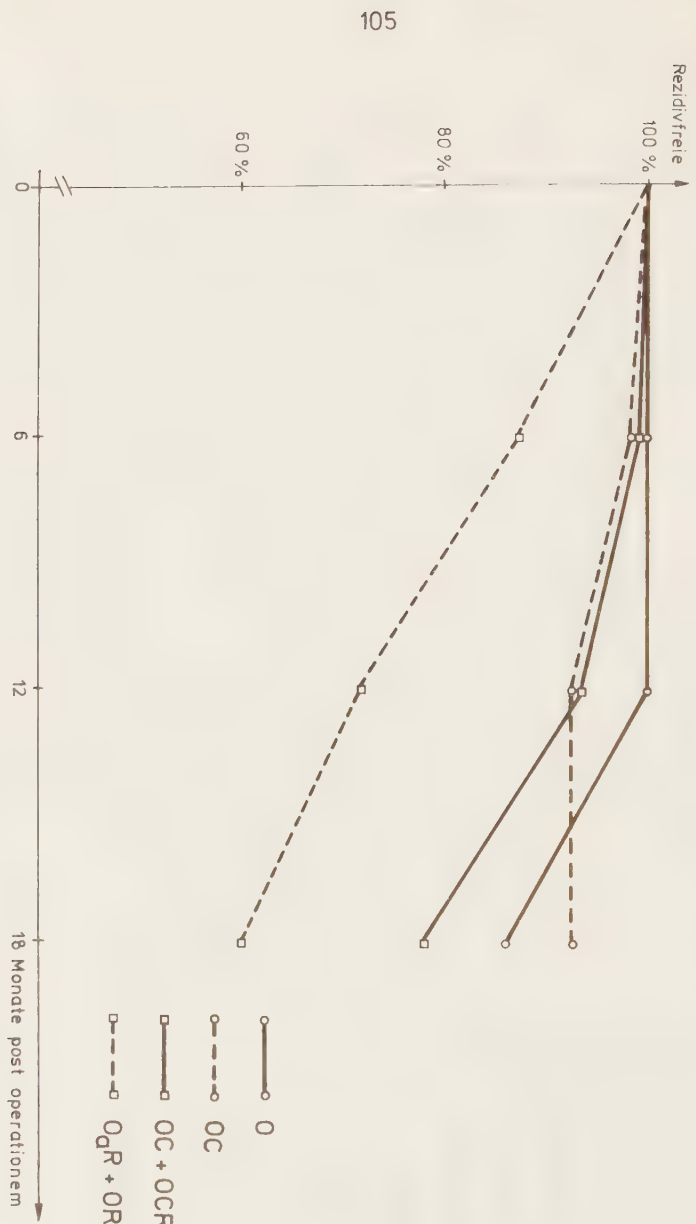
TAFEL 9B

THERAPIEMODUS UND REZIDIVNEIGUNG (n = 239)



TAFEL 10

REZIDIVFREIE BEIM SOLIDEN/SZIRRHÖSEN KARZINOM UND THERAPIEMODUS (n = 128)



TAFEL 10 A

REZIDIVNEIGUNG BEIM DUCTUSKARZINOM UND THERAPIEMODUS (n = 75)



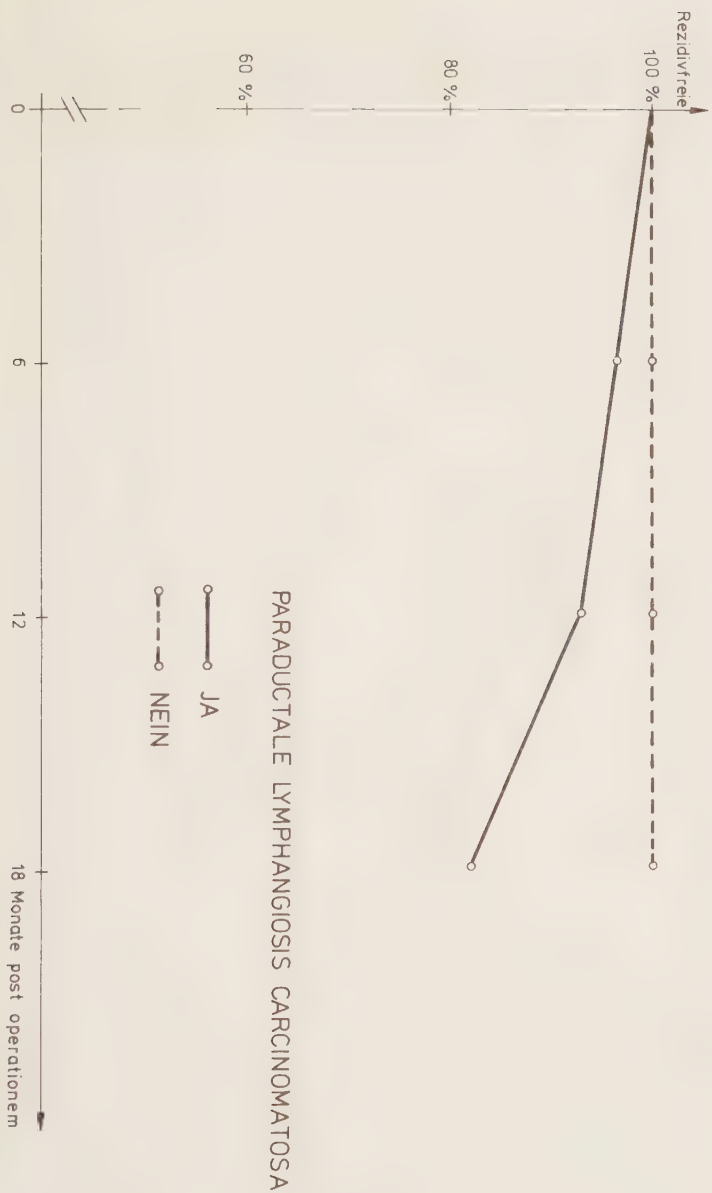
TAFEL 10 B

REZIDIVFREIE BEI DEN RESTLICHEN KARZINOMEN UND THERAPIEMODUS (n = 36)

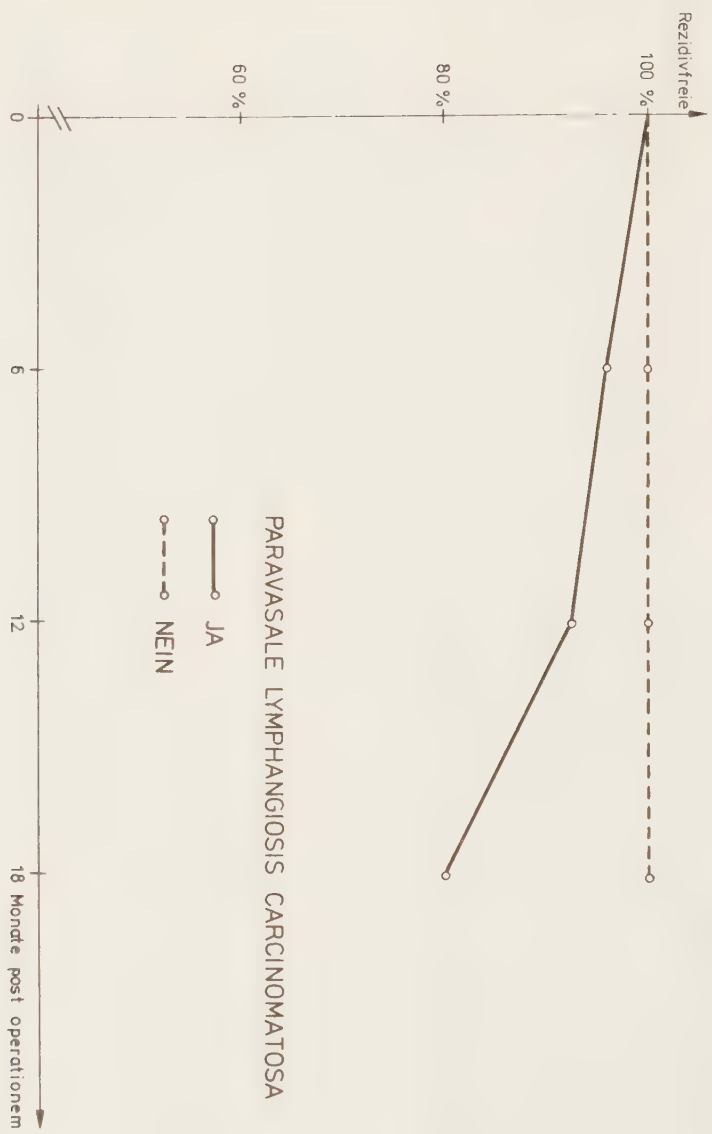


TAFEL 10 C

REZIDIVFREIE BEI PARADUCTALER LYMPHANGIOSIS CARCINOMATOSA (n = 216)

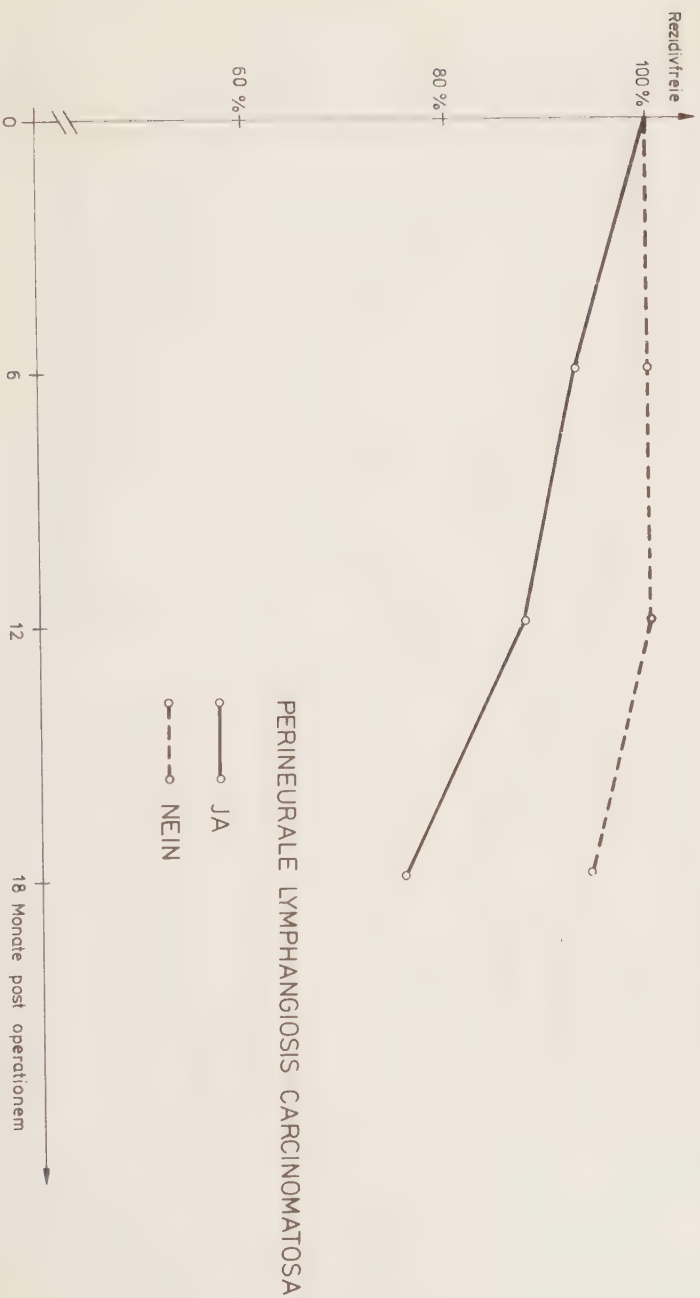


REZIDIVFREIE BEI PARAVASALER LYMPHANGIOSIS CARCINOMATOSA (n = 207)



TAFEL 11 B

REZIDIVFREIE BEI PERINEURALER LYMPHANGIOSIS CARCINOMATOSA (n = 124)



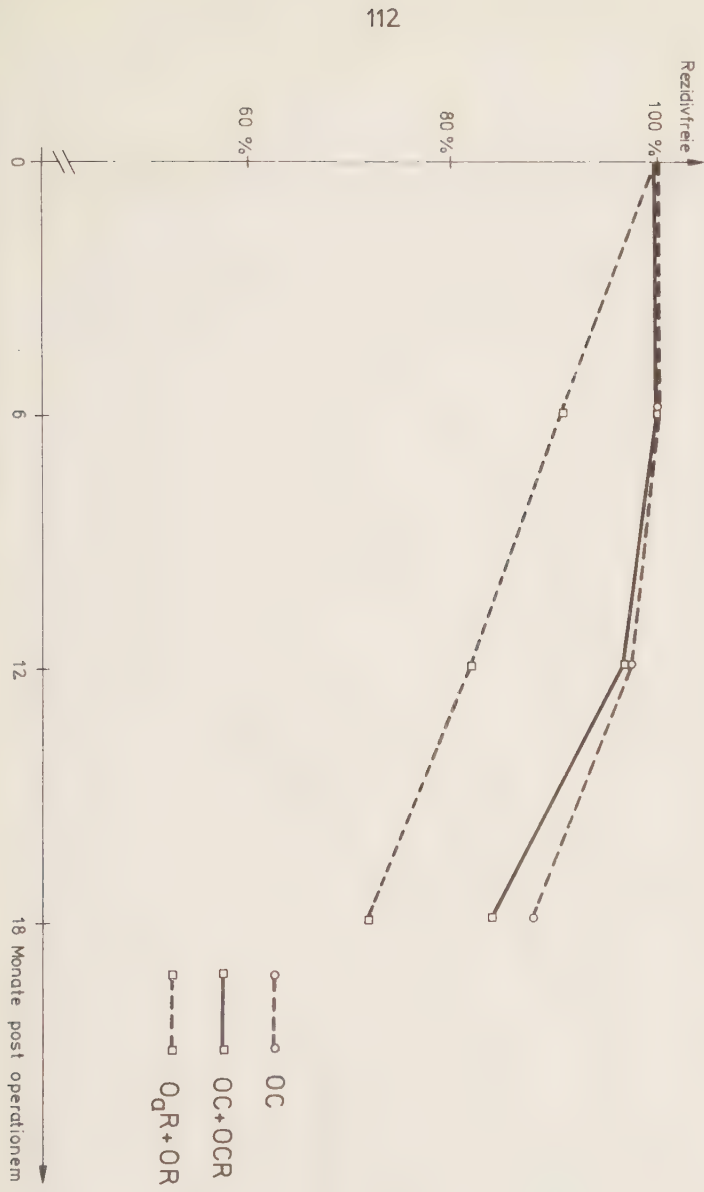
TAFEL 11 C

REZIDIVFREIE OHNE AXILLÄRE METASTASEN UND THERAPIEMODUS (n = 125)



TAFEL 12 A

REZIDIVFREIE MIT 1-3 AXILLÄREN METASTASEN UND THERAPIEMODUS (n = 59)



TAFEL 12 B

REZIDIVFREIE MIT 4 UND MEHR AXILLÄREN METASTASEN UND THERAPIEMODUS (n=36)



TAFEL 12 C

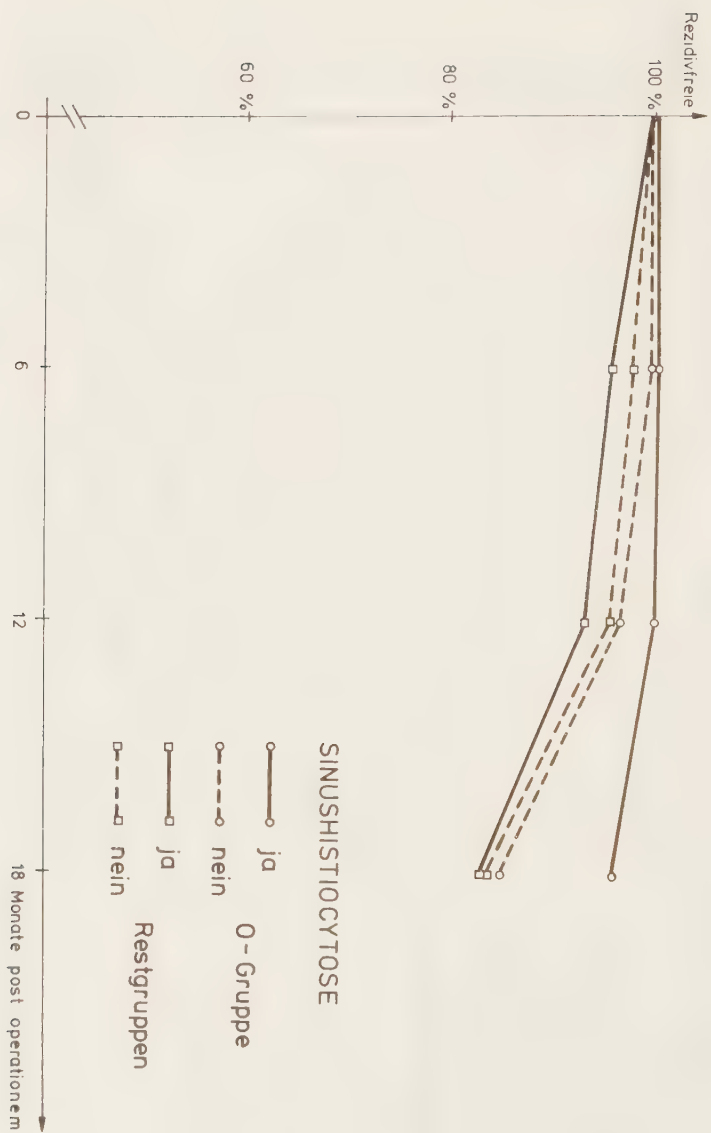
REZIDIVFREIE UND PERINODULÄRE TUMORINFILTRATION IN DER AXILLA (n = 239)



TAFEL 13

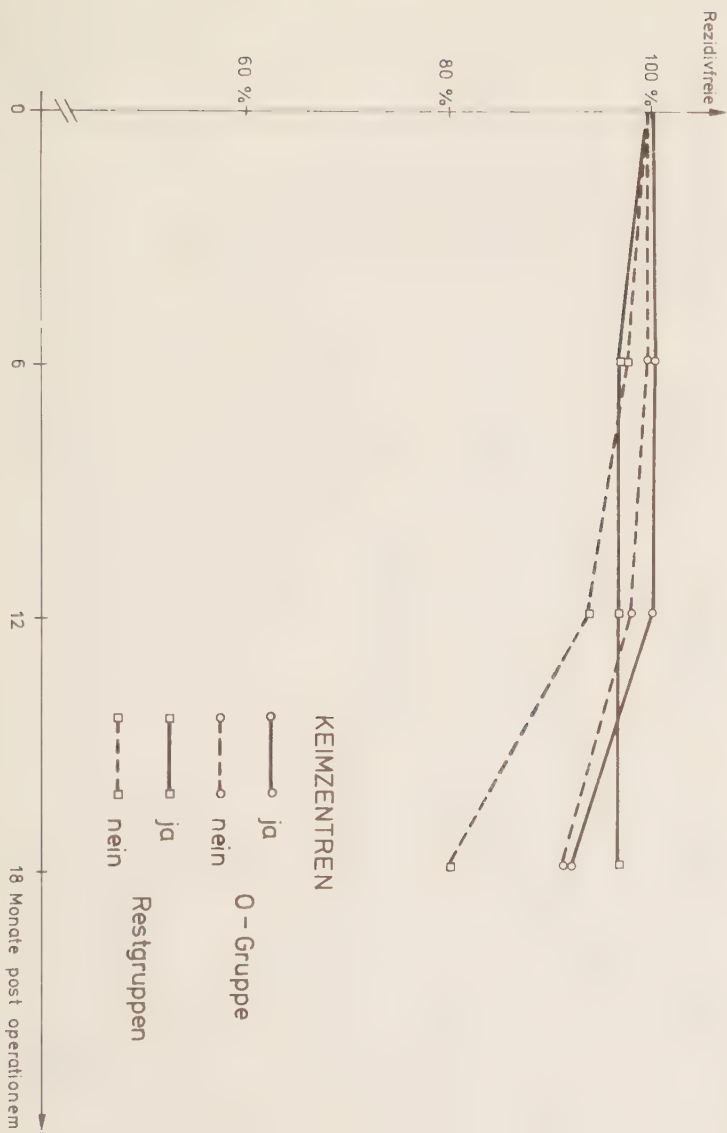
REZIDIVFREIE UND SINUSHISTIOCYTOSE (n = 215)

115



TAFEL 14

REZIDIVFREIE UND KEIMZENTREN DER AXILLÄREN LYMPHKNOTEN (n = 217)



TAFEL 15

ALTER UND REZIDIVNEIGUNG (n = 239)



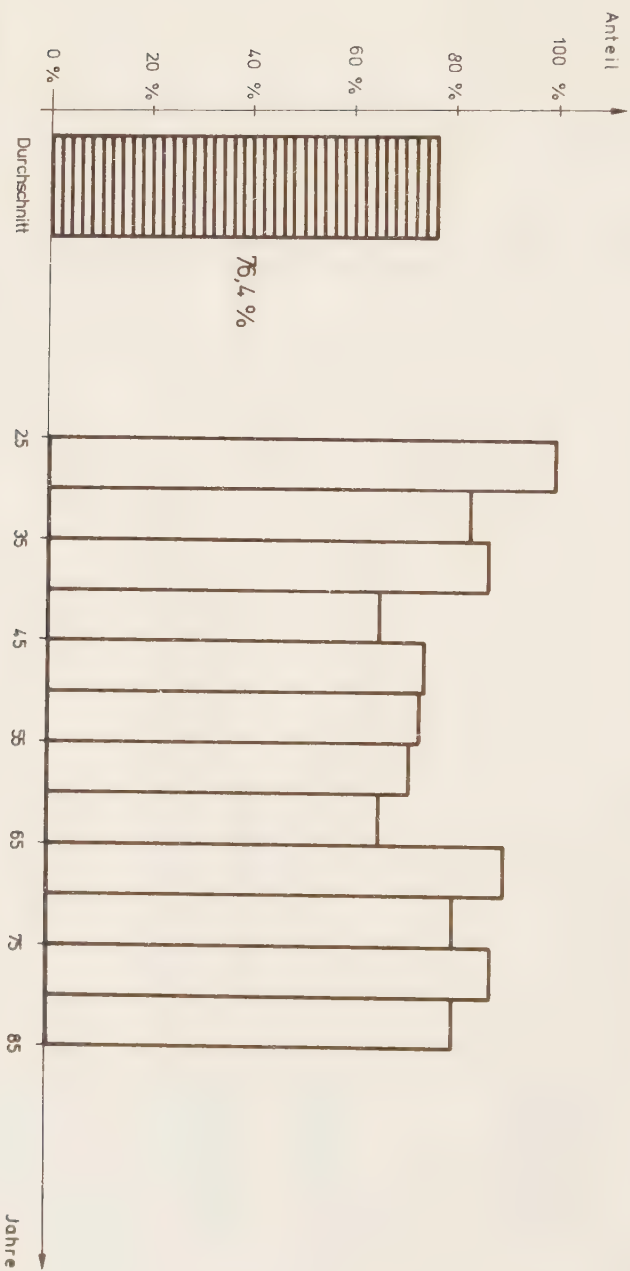
TAFEL 16 A

KARZINOMART UND ALTER BEI DIAGNOSESTELLUNG (n = 245)



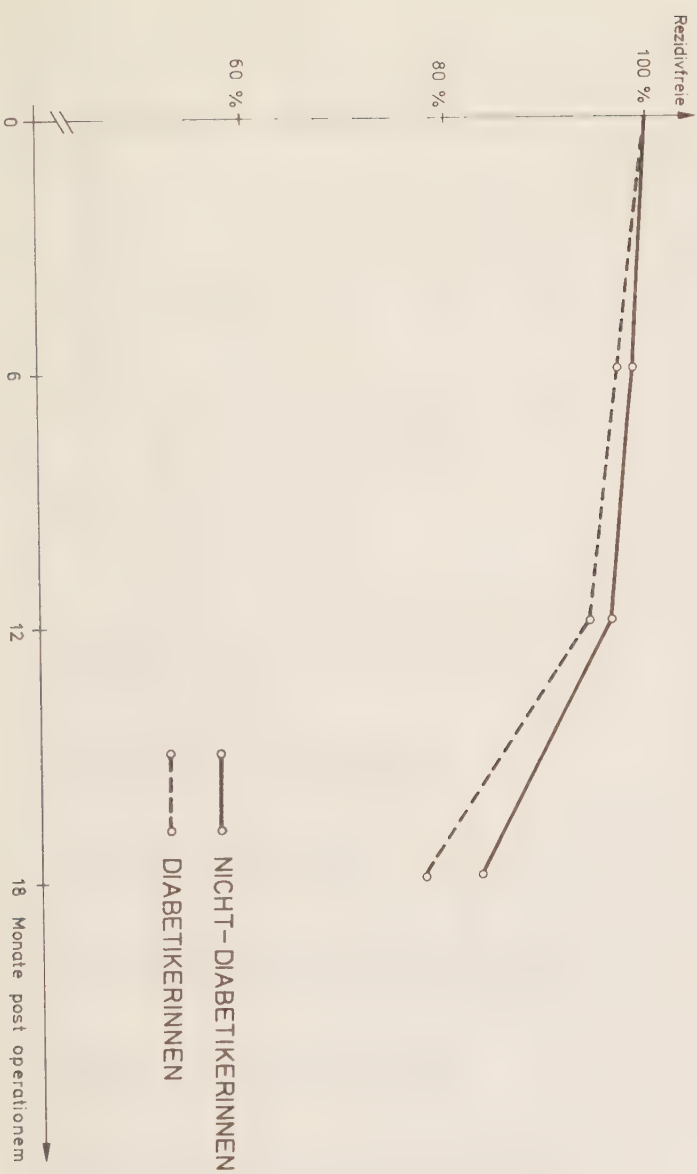
TAFEL 16 B

TUMORSELBSTTASTUNG UND LEBENSALTER (n=237)



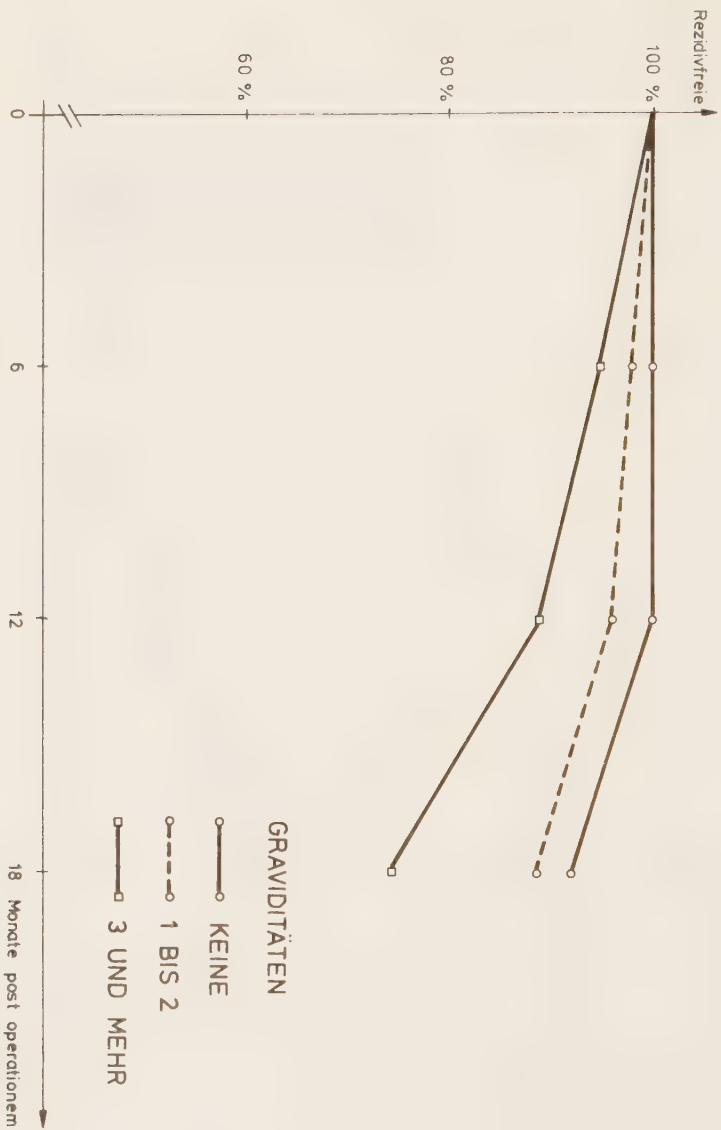
TAFEL 17

REZIDIVFREIE BEI DIABETES MELLITUS (n = 239)



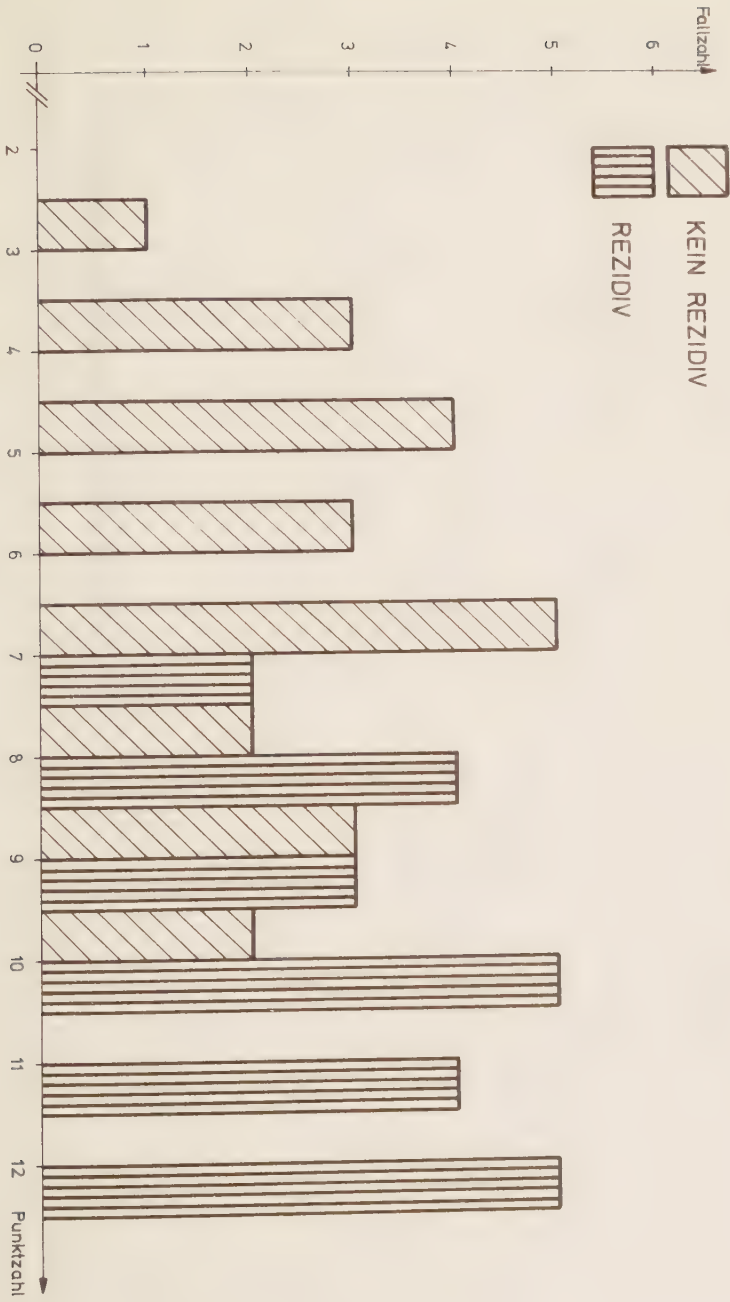
ANZAHL DER SCHWANGERSCHAFTEN UND REZIDIVFREIHEIT (n = 239)

121



TAFEL 19

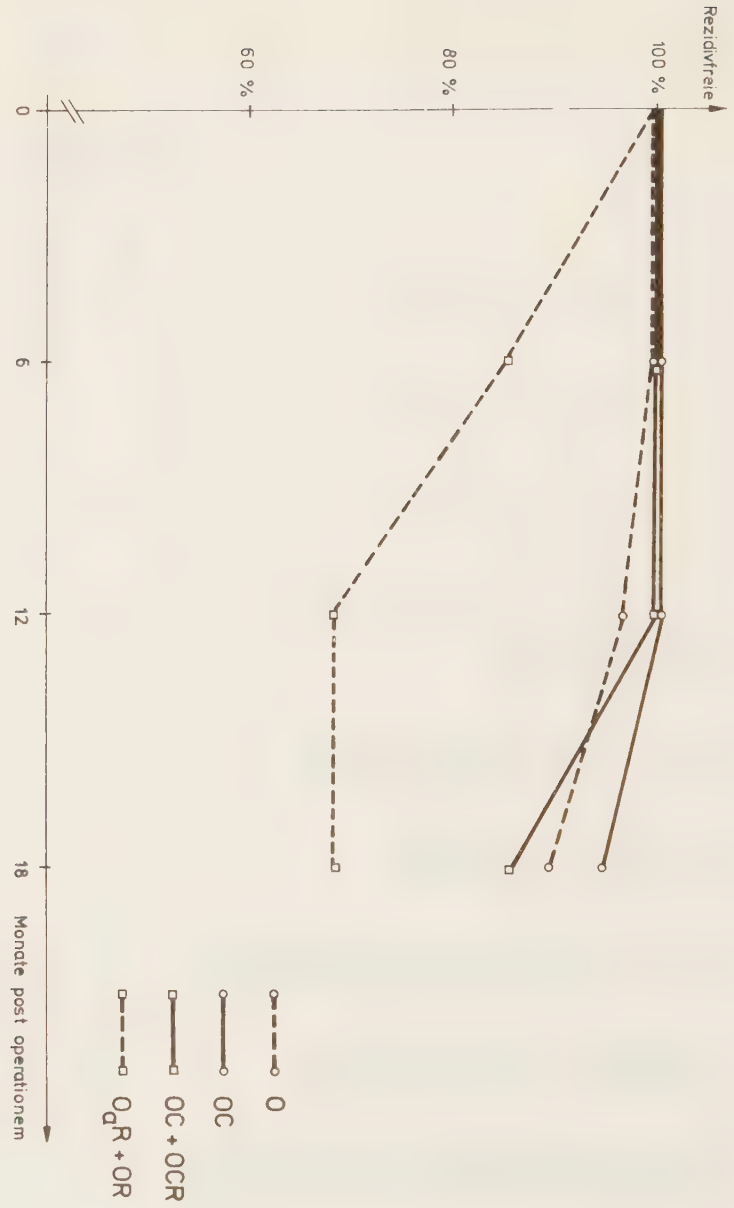
MORPHOLOGISCHE MERKMALE VON PRIMÄRTUMOR UND LYMPHKNOTEN UND REZIDIVNEIGUNG (n=46)



TAFEL 20

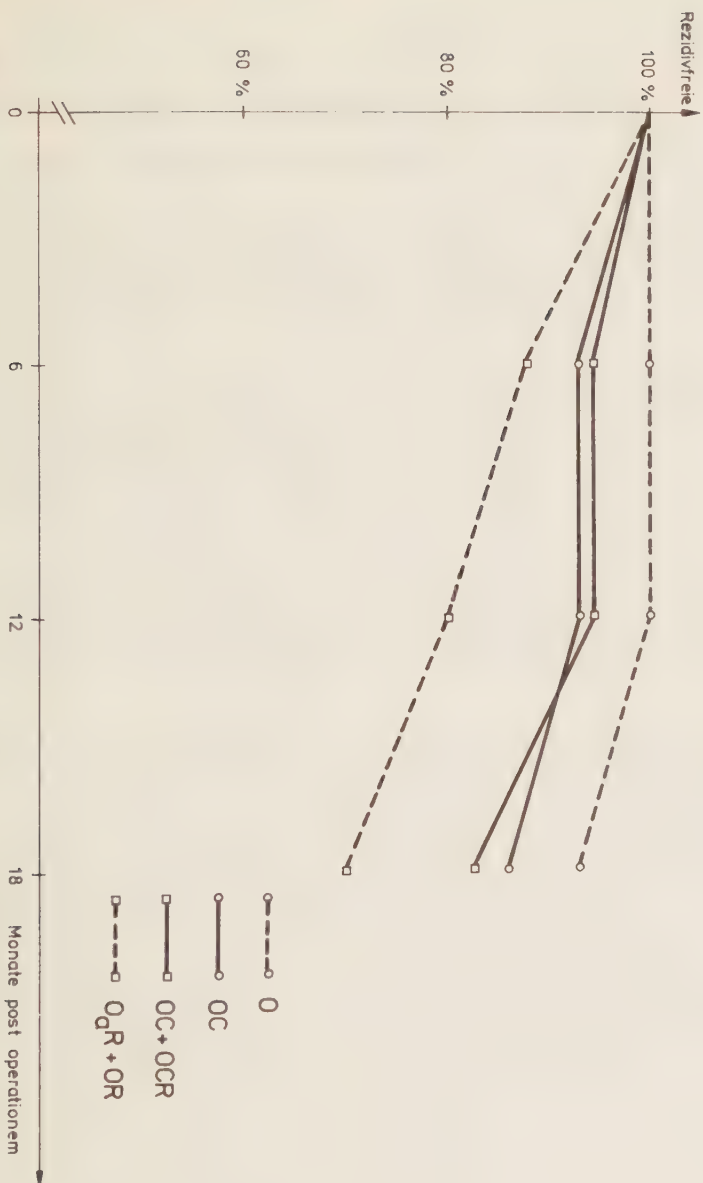
REZIDIVFREIE VOR DER MENOPAUSE UND THERAPIEMODUS (n=102)

123



TAFEL 21 A

REZIDIVFREIE NACH DER MENOPAUSE UND THERAPIEMODUS (n=137)



VIII. L I T E R A T U R

- 1) Barth, V.: Atlas der Brustdrüsenerkrankungen, Stuttgart: Enke 1977
- 2) Bonadonna, G., Brusamolino, E., Valagussa, P. et al (1976): Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. New England Journal of Medicine 294, 405
- 3) Brunner, K. W.: Organisation und Aufgaben der Schweizerischen Arbeitsgruppe für klinische Krebsforschung (SAKK). Therapeutische Umschau/Revue thérapeutique, Band 30, 1973, Heft 9, 625
- 4) Cruz, E. P., McDonald, G. O. and Cole, W. H. (1956): Prophylactic treatment of cancer; the use of chemotherapeutic agents to prevent tumor metastasis. Surgery 40, 291
- 5) Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, 7. Auflage, 2. Nachdruck, 1973
- 6) Fisher, B., Slack, N., Katrych, D., Wolmark, N. (1975b): Ten year follow-up of breast cancer patients in a co-operative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. Surgery, Gynecology & Obstetrics 140, 528
- 7) Fisher, B., Slack, N., Bross, I. et al.: Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. Cancer 24: 1071-1080, 1969

- 8) Fisher, B., Slack, N., Cavanaugh, P. et al.: Post-operative radiotherapy in the treatment of breast cancer: results of the NSABP clinical trial.
Ann Surg 172: 711-732, 1970
- 9) Fisher, B., Carbone, P., Economou, S. et al.: l-Phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer: a report of early findings.
N Engl J Med 292: 117-122, 1975
- 10) Fisher, B., Wolmark, N.: New conceptions in the management of primary breast cancer. Cancer 36: 627 - 633, 1975
- 11) Haagensen, C. D. (1972): Diseases of the Breast.
2nd edition, Philadelphia: W. B. Saunders Co.
- 12) Haybittle, J. L. (1964): The cured group in a series of patients treated for cancer. Anglo-German Medical Review 2, 422
- 13) Host, H., Brennhovd, I.: Combined surgery and radiotherapy vs. surgery alone in primary breast cancer, Oncology 1970 Abstracts: Tenth International Cancer Congress, Houston, May 22-29, 1970. Edited by R. W. Cumley, J. E. McCay, Houston, Medical Arts Publishing Company, 1970, pp 603-604
- 14) Mansbacher, E. et al. (Multicentre Breast Cancer Chemotherapy Group, Great Britain): Multimodal therapy for histological stage-II breast cancer. The Lancet, August 20, 1977: 396-397

- 15) McDonald, G. O., Cruz, E. P. and Cole, W. H. (1956).
The effect of cancer inhibitor drugs on the "take"
of Walker carcinosarcoma 256 in rats. Surgical
Forum 7, 486
- 16) McDonald, G. O., Livingston, C., Boyles, C. F. and
Cole, W. H. (1957). The prophylactic treatment
of malignant disease, with nitrogen mustard and
triethylenethiophosphoramidate (Thio-TEPA). Annals
of Surgery 145, 624
- 17) Schabel, F. M. Jr.: Concepts for systemic treatment
of micrometastases. Cancer 35: 15-24, 1975
- 18) Tormey, D. C.: Combined chemotherapy and surgery in
breast cancer: a review. Cancer 36: 881-892, 1975
- 19) Wilcox, W. S.: The last surviving cancer cell - The
chances of killing it. Cancer Chemotherapeutic
Report 50: 541-542, 1966

Zu Dank verpflichtet bin ich allen, die mich bei der vorliegenden Arbeit unterstützt haben, insbesondere Herrn Priv. Doz. Dr. H. Egger für die freundliche Überlassung des Themas und die Zusammenarbeit bei der Durchführung der gestellten Aufgabe.

L e b e n s l a u f

Am 21. März 1953 wurde ich, Johannes Petrus Giehl, in Bamberg als zweites der vier Kinder des Landwirtes und Kaufmannes Peter Giehl und seiner Ehefrau Dorothea geboren.

Die Zeit meiner frühen Kindheit und die des Besuchs der Volksschule verbrachte ich auf dem elterlichen Gut in Burgebrach in Oberfranken. Im Anschluß an die siebte Volksschulklasse wechselte ich in die Staatliche Realschule Ebrach über, wo ich nach vier Jahren das Zeugnis der Mittleren Reife erwarb.

Unmittelbar anschließend besuchte ich für drei Jahre das mathematisch-naturwissenschaftliche Clavius-Gymnasium in Bamberg, an dem ich mit zwanzig Jahren die Reifeprüfung erfolgreich ablegte.

Ausschließlich an der Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen-Nürnberg absolvierte ich mein Studium der Philosophie und der Humanmedizin, das ich im Jahre 1973 aufnahm. Im Herbst 1979 vollendete ich mein akademisches Medizinstudium mit dem Dritten Teil der Ärztlichen Prüfung.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990